

Année 1969

N° 25

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ARTHROPATHIES DE L'HEMOCHROMATOSE

Résultats de l'exploration systématique de
20 observations et d'une revue de la littérature

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon

et soutenue publiquement le 2 ~~Juillet~~ Juillet 1969
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine,

par

Jacques GUILLAUMIE

né le 23 Mai 1937
à GANNAT (Allier)

Ancien Interne des Hôpitaux de Dijon

Année 1969

N° 25

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ARTHROPATHIES DE L'HEMOCHROMATOSE

Résultats de l'exploration systématique de
20 observations et d'une revue de la littérature

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon

et soutenue publiquement le 2 ~~Juillet~~ 1969

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine,

par

Jacques GUILLAUMIE

né le 23 Mai 1937
à GANNAT (Allier)

Ancien Interne des Hôpitaux de Dijon

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Personnel de la Faculté

M. F. CABANNE : Doyen

M. M. BIZOT : Assesseur

Professeur honoraire : M. J. GUYOT

Professeurs titulaires

Anatomie : P. BARRY

Anatomie pathologique : F. CABANNE

Biochimie pharmaceutique : R. TRUCHOT

Botanique et Cryptogamie : M. BIZOT

Chimie biologique : P. PADIEU

Clinique chirurgicale : H. VIARD

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Clinique obstétricale : F. BARON

Histologie : Mlle G. PALLIOT

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Pharmacie chimique : H. TRON

Pharmacie galénique et matière médicale : G. NOUVEL

Physiologie : J. KLEPPING

Physique : P. GAILLIARD

Professeurs sans Chaire

Médecine légale et du travail : A. MARIN

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Professeurs chargés de cours à titre permanent

Bactériologie : P. PICHAT

Pathologie chirurgicale : J. DUBARD

Maîtres de Conférences agrégés et Agrégés

Anatomie : N.....

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Anesthésiologie : N.....

Biochimie médicale : J. DEDREUX

Chimie générale et minérale : N.....

Chirurgie générale : P. AUPECLE

F. LECLERC

J. SALASC

C. FERRY

Dermatologie et Syphiligraphie : J.L. CHAPUIS

Electro-Radiologie : J.P. MABILLE

Gynécologie et Obstétrique : J. JAHIER

Hématologie, Immunologie, Sérologie : A. DUZER

Hygiène, Médecine préventive et Médecine du travail : M. CA

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine générale et Thérapeutique : J. BOUHEY

B. FRANCOIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU -agrégé libre-

Pharmacodynamie : J. WEPIERRE

Physiologie : N...

Physique médicale : N...

Thérapeutique : Cl. KLEPPING

Toxicologie : B. FESTY

Urologie : R. GAYET -agrégé libre-

Professeur associé

Gastro-Entérologie-Hépatologie : A. PIARD

La Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon
déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont
présentées doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni
improbation.

JURY DE THESE

Président : Monsieur le Professeur CORTET

Membres : Monsieur le Professeur PUTELAT
Monsieur le Professeur Ag. Cl KLEPPING
Monsieur le Professeur Ag. MICHIELS

A ma grand-mère

A mes parents

A ma femme et à mon fils

A toute ma famille

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CORTET

Nous avons pu apprécier ses grandes
qualités humaines et sa haute valeur médicale.

Il nous a confié ce sujet de Thèse.
Qu'il en soit remercié et veuille bien trouver
ici l'expression de notre respectueux attachement.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur PUTELAT

Durant notre Internat, il nous a accueilli avec courtoisie, nous donnant l'exemple d'une parfaite maîtrise de sa grande culture médicale.

Monsieur le Professeur Agrégé Cl. KLEPPING

Son accueil bienveillant, au cours d'un semestre d'Internat, nous a permis de bénéficier de son enseignement et d'apprécier ses vastes connaissances.

Monsieur le Professeur Agrégé R. NICHIELS

Nous le remercions d'avoir, par sa grande compétence d'Anatomo-Pathologiste, contribué à l'élaboration d'une partie de ce travail.

Ils ont bien voulu nous faire l'honneur d'être nos Juges.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE DIJON

Externat

Monsieur le Professeur J. de GIRARDIN †
Monsieur le Professeur Agrégé P. AUPECH
Monsieur le Docteur J. VEILLET
Monsieur le Docteur LEBLANC
Monsieur le Professeur P. ETIENNE-MARTIN †
Monsieur le Professeur E. ALISON
Monsieur le Professeur J. JEANNIN
Monsieur le Docteur J. DESLANDRES
Monsieur le Docteur G.C. LECIERC

Internat

Monsieur le Docteur J. BOUCQUEREL
Monsieur le Professeur Agrégé J.L. CHAPUIS
Monsieur le Docteur M. LEBLANC
Monsieur le Docteur J. COMBET
Monsieur le Professeur Agrégé J. BOUHEY
Monsieur le Professeur R. PUTELAT
Monsieur le Professeur A. PIARD
Monsieur le Professeur P. CORTET
Monsieur le Professeur Agrégé Cl. KLEMPING
Monsieur le Professeur J. BALLIVET
Monsieur le Professeur A. MARIN

Qu'ils soient assurés de notre gratitude.

A mon Ami, le Docteur G. RIFLE
Assistant-Chef de Clinique

Nous le remercions de l'aide efficace qu'il nous
a apportée dans ce travail.

A mes camarades Assistants et Internes.

I N T R O D U C T I O N

Les manifestations osteo-articulaires de l'hémochromatose sont de connaissance relativement récente. Après la publication, en 1964, par SCHUMACHER, des deux observations princeps, plusieurs auteurs, notamment De SEZE et HAMILTON, ont apporté, par leurs travaux, les éléments d'une individualisation radiologique et clinique des arthropathies.

A la suite de ceux-ci, nous apportons une contribution d'ordre anatomique, clinique et génétique, par l'étude d'une série de cas d'hémochromatoses observés dans le Service de Clinique Médicale du C.H.U. de DIJON.

Notre plan sera le suivant :

- 1°) - Rappel historique des principales observations, qui ont permis la caractérisation des arthropathies hémochromatosiques.
- 2°) - Matériel et méthode d'étude.
- 3°) - Présentation des observations du Service de Clinique Médicale du C.H.U. de DIJON.
- 4°) - Données étiologiques.
- 5°) - Essai de synthèse clinique et radiologique.
- 6°) - Valeur des examens biologiques et intérêt de certains examens para-cliniques.

- 7°) - Problèmes diagnostiques
- 8°) - Difficultés du traitement.
- 9°) - Etude anatomique et histo-chimique.
- 10°) - Hypothèses pathogéniques
- 11°) - Conclusions générales.
- 12°) - Bibliographie.

HISTORIQUE

Depuis les premières descriptions de l'hémochromatose à la fin du siècle dernier, rapportant l'association d'une cirrhose hypertrophique, d'une pigmentation cutanée et d'un diabète, le tableau clinique s'est enrichi d'atteintes viscérales multiples, endocriniennes (CLAUDE et SOURDEL 1912), génitales (LABBE 1931), myocardiques (ROYER de VERICOURT 1935). Parallèlement, de nombreux auteurs ébauchaient la pathogénie, distinguant les formes familiales (FRISCH 1922) et les formes secondaires (KLIK 1939) - CAROLI 1954). Plus tard, le métabolisme du fer était précisé par DREYFUS et SHAFIRA (1958, 1963). Enfin, les travaux de SADDI et FEINGOLD (1969) ont démontré la transmission récessive autosomique de la maladie.

Il faut attendre 1960 pour voir entrer l'hémochromatose dans le domaine de la pathologie rhumatismale, avec la description par DELBARE et NOBILLOT de l'ostéoporose hémochromatosique. Mais, les manifestations articulaires proprement dites ne seront décrites de façon précise que quatre années plus tard.

Soulignons cependant que le déterminisme articulaire de la maladie est connu, au moins au plan anatomo-pathologique, depuis SHELDON, qui dès 1935, indique l'existence de dépôts ferriques dans la synoviale, le tissu conjonctif et le cartilage. COLLINS, en 1951, confirme ces données qui cadrent bien

avec l'idée de sidérose diffuse que l'on se fait de l'hémochromatose. De plus, certaines publications permettent de retrouver des manifestations rhumatismales atypiques au cours de l'hémochromatose. Ainsi :

- FINCH et FINCH ("Revue de l'hémochromatose", 1955) notent qu'il est parfois possible d'observer des atteintes articulaires localisées ou migratoires.

- DILLINGHAM (1960) relève des manifestations articulaires chez trois parents atteints d'hémochromatose.

- CASTLEMAN (1960) rapporte l'observation anatomo-clinique d'un homme de 51 ans ayant présenté des atteintes articulaires migratoires inexpliquées et chez qui, l'examen anatomique révèle l'infiltration ferrugineuse de la synoviale et du cartilage d'un genou.

- SHOONBRODT (1958) décrit des manifestations poly-articulaires chez un homme de 68 ans, avec lésions évocatrices des hanches, des mains, des genoux.

Mais, il faut reconnaître à SCHUMACHER le mérite d'être le premier, en 1964, à donner une description clinique et radiologique du rhumatisme hémochromatosique, ébauchant, dans ses deux observations, la caractérisation des altérations ostéo-articulaires. La même année, De SEZE et DELBARRE rapportent chacun des observations personnelles. Par la suite, plusieurs séries seront publiées et il faut citer les deux études statistiques de De SEZE, la série de DU LAC et DEUIL,

les travaux de HAMILTON, la Thèse de DOREMANN, qui confirmeront les deux types d'altérations radiologiques : lésions de la plaque sous-chondrale et chondrocalcinose.

Les rares données anatomiques, les travaux expérimentaux encore incertains, ont fait soulever et discuter diverses hypothèses pathogéniques. La "toxicité" locale du fer, nous le verrons, ne parait pas à elle seule pouvoir expliquer les lésions ostéo-articulaires.

MATERIEL ET METHODES D'ETUDE

Nous avons examiné 40 dossiers d'hémochromatose provenant du Service de Clinique Médicale du C.H.U. de DIJON. Parmi ceux-ci, nous avons retenu 20 observations explorées dans un sens rhumatologique (voir tableau I).

Le diagnostic de l'hémochromatose a été discuté en trois étapes successives :

1°) - Trois critères nous ont permis d'affirmer la maladie :

- le tableau clinique associant de façon constante une pigmentation très évocatrice à une hépatomégalie majeure bien caractéristique.

- La ponction-biopsie de foie pratiquée dans 18 cas, précisant les deux types associés de lésions histologiques, d'une part une infiltration hémossidérinique majeure portant à la fois sur les hépatocytes, les cellules de Kupffer, les éléments épithéliaux des canalicules biliaires et l'interstice des travées conjonctives, d'autre part une sclérose disséquante, non moins importante, dissociant les lobules hépatiques.

- L'appréciation biologique des troubles du métabolisme ferrique avec hypersidérémie $\gg$ 180 gammas pour 100 ml, coefficient de saturation de la sidérophiline $\gg$ 50 % et Ferriurie $\gg$ 5 mg/24 h. après injection de Desféral.

2°) - La distinction entre forme idiopathique et forme secondaire n'a pas toujours été facile bien que l'enquête familiale soit systématique, l'exploration clinique et biologique relativement complète, en raison de l'appoint éthylique habituel

- Parmi 17 formes idiopathiques reconnues d'après le contexte familial, la précocité et la gravité de certains signes de défaillance viscérale (cœur, endocrines, diabète), nous avons identifié 5 formes idiopathiques certaines et 12 très vraisemblables.

- Sur 3 formes secondaires, 2 sont évidentes car post-transfusionnelles et d'apparition tardive (obs. n° 8 et n° 15) ; 1 est vraisemblable (obs. n° 17).

- Le facteur éthylique a été discuté dans tous les cas et généralement admis comme facteur aggravant.

3°) - Il nous a paru utile après les récents travaux de SADDI et FEINGOLD de distinguer deux types d'hémochromatose idiopathique, en fonction de leur surcharge ferrique:

- le type à "surcharge faible" (ferriurie de 1,5 mg à 3 mg par 24 h. après Desféral) ;

- le type à "surcharge forte" identifié

- . soit uniquement d'après une ferriurie $\geq$ 7 mg/24h.
- . soit d'après l'association d'une "surcharge faible" et d'un tableau clinique grave.

Cette différenciation, outre qu'elle permet de juger du rôle éventuel de la surcharge ferrique de l'organisme dans

le déterminisme des arthropathies, permet aussi de préciser quelle est la forme génétique (homo ou hétérozygote), qui conditionnerait leur apparition. Ces auteurs semblent, en effet, avoir démontré la transmission récessive autosomique de l'hémochromatose, les "surcharges faibles" correspondant à une tare génique simple, les "surcharges fortes" à une double tare.

Nous avons ainsi retenu 12 hémochromatoses de type "surcharge forte" (homozygotes).

Les manifestations osteo-articulaires ont été étudiées au plan clinique, radiologique, biologique et anatomo-pathologique.

- Une symptomatologie clinique articulaire a été relevée dans 17 observations.

- L'exploration radiologique a été soit limitée à l'articulation présentant des signes d'appel, soit généralement pratiquée de façon systématique lors du bilan d'une hémochromatose avec clichés intéressant épaules, coudes, poignets, mains, bassin, rachis, hanches, genoux, chevilles. Chez 10 sujets, des anomalies ont été observées.

- Les examens biologiques, outre N.F., V.S., électrophorèse, ont comporté selon les cas : dosage d'uricémie, test au Latex, réaction de Waaler-Rose.

- Les examens anatomo-pathologiques ont été pratiqués chez 6 malades (dont 4 autopsies).

Au total, 7 arthropathies ont été isolées et rapportées à l'hémochromatose selon les critères définis plus loin.

- 9 -

TABLEAU I

Principales caractéristiques de nos 20 observations.

Nous indiquons successivement dans les colonnes :

- l'âge approximatif de début de l'héochromatose ou, à défaut, l'âge du diagnostic : (Δ)
- l'âge d'apparition des arthropathies
- le type étiologique : idiopathique certain (P+), idiopathique vraisemblable (P), secondaire (S), en indiquant à chaque fois l'appoint éthylique (A), l'astérisque* indique le type homozygote.
- la sidérémie en gamma pour 100 ml et le coefficient de saturation de la sidérophiline en %.
- la ferriurie après Desféral (en mg/24 h.)
- le caractère confirmatif de la P.B.F. (+)
- l'exploration hépatique (clinique et biologique) appréciée en atteinte discrète (+), atteinte marquée (+).
- l'exploration cardiaque (clinique, radiologique et électrique) : atteinte modérée (+), marquée (+)
- les troubles glucidiques : paradiabète (+), diabète traité par Insuline (+)
- l'exploration endocrinienne (hypophyse, surrénales, gonades, thyroïde), généralement biologique est précisée en déficience modérée (+) et marquée (+)
- l'examen ostéo-articulaire indique l'existence d'algies, d'ostéoporose radiologique, le type radiologique ou clinique des lésions, les éventuelles biopsies.

- N.B.
- Le signe $\textcircled{+}$ indique la gravité particulière de l'atteinte.
 - L.S.C. = lésion de la plaque sous-chondrale
 - C.C.A. = chondrocalcinose articulaire.

TABLEAU I

Sujets	Sexe	Age début hémochrom.	Age arthroscl.	type étol. hémochrom.	sidérémie	Coef. sat. sidérophil.	Test au Destérial	P.B.M. confirmat.	atteinte Fib. hépat.	atteinte cardiaque	diabète	atteinte endocrinienne				manifestations osteo-articulaires			
												hypoph.	surén.	gond.	thy.	algie art.	osteo poros.	arthro- paties	biopsie articul.
RO.: Edm. obs. n° 1	M	? Δ66	50	P+ (A)	210	72	24	+	+	0	+	+	+	+	0	(+)	+	ISC coco-fem. CCA doigt. poignets	lésion synovial cartil. (autopsie)
RO.: Jean obs. n° 2	M	? Δ55	50	P * (A)	206	50	11	+	+	(+)	(+)	+	0	+	+	+	+	CCA des doigts	
DU.: Noël obs. n° 3	M	43	53	P+ (A)	186	78	?	+	0	0	(+)	0	0	+	+	+	+	CCA des poignets	
LC.: Andr. obs. n° 4	M	34	35	P * (A)	282	87	8	+	(+)	0	+	+	+	0	0	+	+	ISC des sacro.il.	
PI.: Larc. obs. n° 5	M	45	47	P * (A)	266	72	36	+	+	0	(+)	+	+	+	+	+	+	Douleurs genoux	synoviale (125 de Fer)
VA.: Andr. obs. n° 6	M	15	36	P+ (A)	218	96	114	+	+	(+)	(+)	+	+	+	+	+	+	Remaniem. cartil. tête fem. genou periostax ormal	
GI.: Larc. obs. n° 7	M	? Δ57	?	P (A)	162	58	?	+	+	0	+	?	?	+	?	+	0	CCA discale	
VE.: Alb. obs. n° 8	M	? Δ70	50	S (A)	300	73	9	0	+	+	0	?	?	+	?	(+)	+	Coxarthrose banale	
BE.: Arm. obs. n° 9	M	? Δ49	?	P * (A)	200	80	37	+	(+)	0	+	+	+	?	?	+	(+)	Douleurs lombaires	ostéopor verté cartil. normal. (Autopsie)

N.	Sex	Age	P	Weight	Height	Temp	Pulse	Blood Pressure	Skin	Mucous Membranes	Respiratory System	Circulatory System	Digestive System	Genitourinary System	Neurological System	Other
FR.. Etie. obs. n°10	F	?	60	175	53	?	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+
LA.. Jean obs. n°11	M	34		250	68	17	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+
CHL..J.R. obs. n°12	M	45	44	345	75	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
BL. Ren. obs. n°13	M	48	45	187	73	5	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+
GA. Marc. obs. n°14	M	44		276	100	41	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GA.. Alb. obs. N°15	M	60	59	223	81	5	0	(+)	0	?	?	?	?	?	?	?
CU..Georg. obs. n°16	M	54	56	220	92	14	+	0	(+)	+	+	+	+	+	+	+
ME. Mich. obs. n°17	F	35	37	142	42	5	+	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+
RO.. Wlg. obs. n°18	F	54	?	160	55	?	+	(+)	(+)	+	+	+	+	+	+	+
DES..Rob. obs. n°19	M	53	?	178	70	115	+	(+)	0	+	+	+	+	+	+	+
RE..Leur. obs. n°20	M	36		130	38	9	+	(+)	0	+	+	+	+	+	+	+

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation n° 1 (66-459 H)Résumé :

Sujet de 66 ans, au long passé rhumatisant, chez qui l'on diagnostique, lors de l'hospitalisation, une hémochromatose primitive. Les arthropathies polymorphes ont pu être rattachées à cette maladie par leur aspect radiologique. Le décès, d'une affection inter-courante, a permis de pratiquer une autopsie et des prélèvements articulaires.

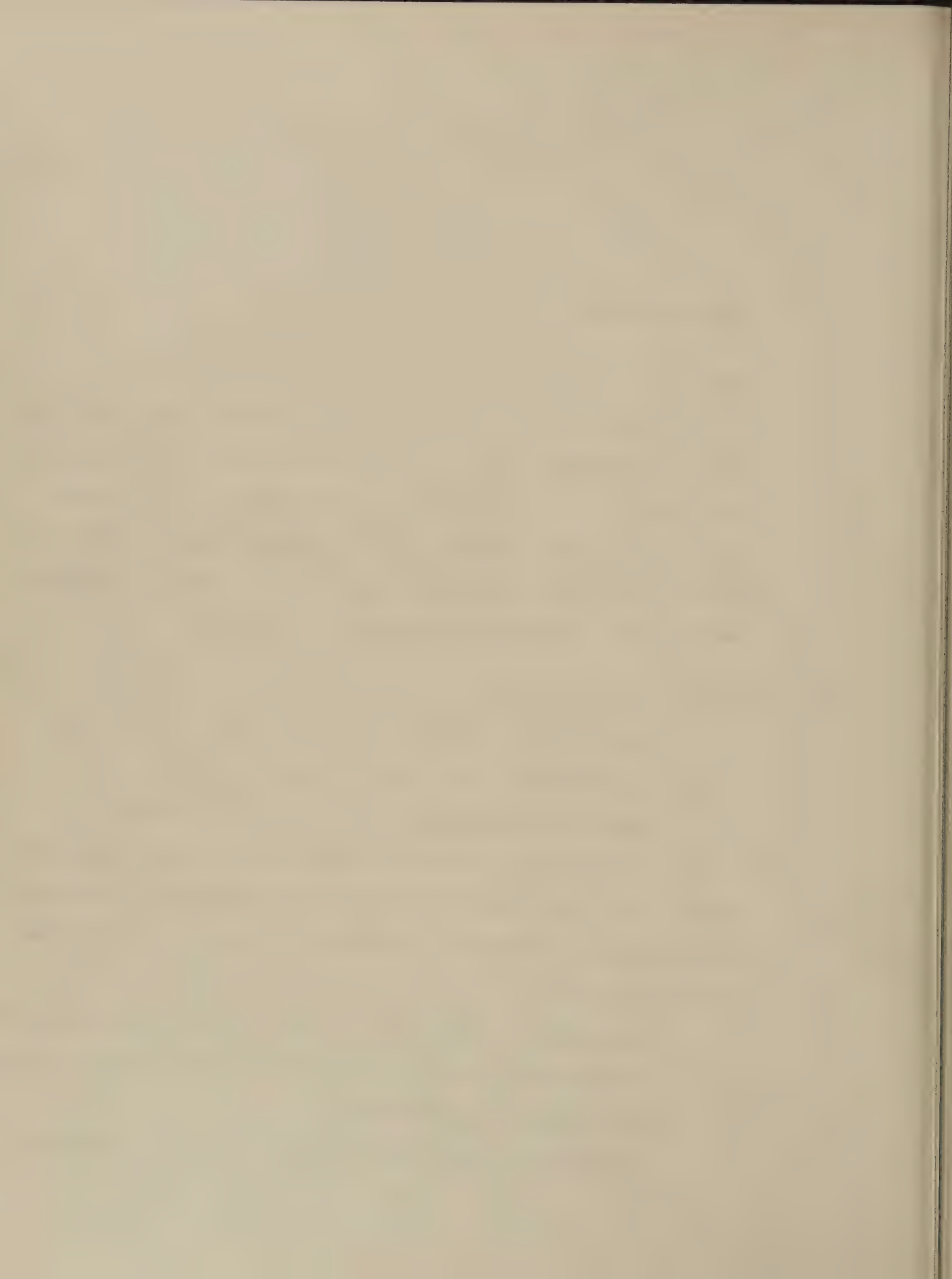
Histoire de la maladie :

Monsieur RO... Edmond, 66 ans, entré le 6.10.1966 en Clinique Médicale, à la suite d'une hématomose.

Dans les antécédents, on relève une typhoïde à 40 ans, un syndrome douloureux épigastrique début 1966 suivi en Mai 1966 d'une hématomose, qui a fait découvrir un ulcère gastrique et instituer un traitement d'épreuve. L'éthylisme paraît très modéré.

A l'entrée, l'état général est bon. Les radiographies gastriques montrent une image en addition de la petite courbure horizontale, évoquant l'ulcère.

L'attention est surtout attirée par une pigmentation



intense brun sale, intéressant essentiellement le visage et les mains, qui serait apparue il y a de nombreuses années. La palpation abdominale découvre un gros foie lisse, dur, à bord tranchant, débordant le rebord costal d'un travers de main. Cette association fait évoquer d'emblée l'hémochromatose.

La sidérémie est trouvée à 210 gammas pour 100 ml avec coefficient de saturation de la sidérophiline à 72 %.

La ferriurie après Desféral est de 24 mg/24 h.

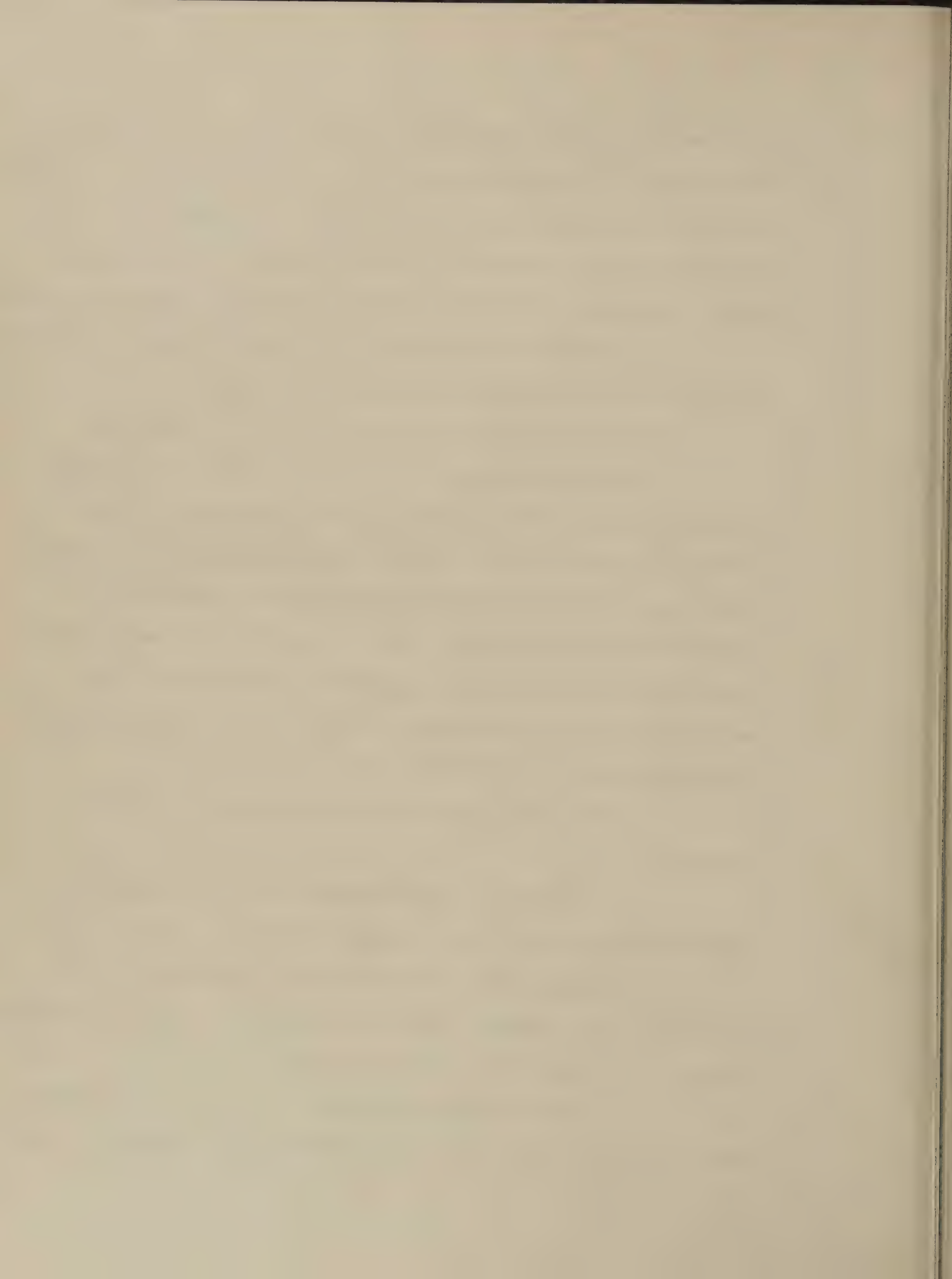
La ponction-biopsie de foie confirme le diagnostic d'hémochromatose: "Le fragment prélevé se montre, en effet, dissocié en gros lobules, par de larges travées de sclérose disséquante parsemées de néo-canalicules biliaires et de lymphocytes. Une coloration par la technique de Perls révèle une pigmentation ferrique massive des hépatocytes, des cellules de Kupffer, des voies biliaires intra-hépatiques et du mésenchyme" (Labo. Anapath - n° G.1314)

Le reste de l'exploration apporte les éléments suivants :

- l'appareil cardio-vasculaire est cliniquement, radiologiquement et électriquement normal.

- Exploration fonctionnelle hépatique : tests de floculation normaux, taux de prothrombine : 86 %, protides totaux : 72,5 g/l (SA : 43,9 , SG : 28,6).

- Hyperglycémie provoquée de type para-diabétique avec flèche à 2,19 gr et retour tardif à la glycémie de base.



- Exploration endocrinienne :

- . pas de signes cliniques d'hypothyroïdie
- . gonades : baisse de la libido depuis plusieurs années.
- . surrénales et hypophyse :

test à la Mëtirone

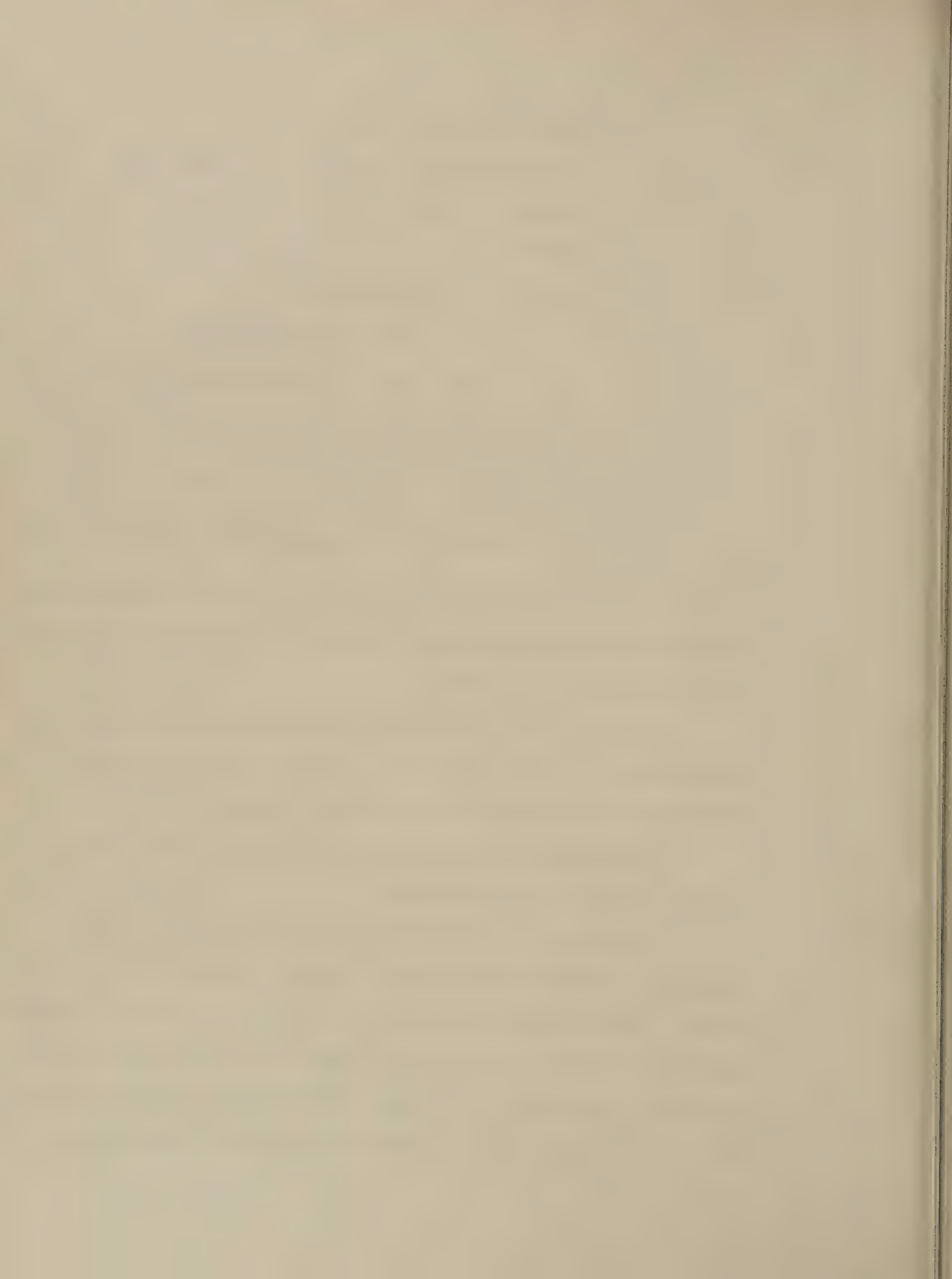
	22/10		23/10	26/10	27/10	28/10
17 ceto mg/24h.	1,68	Prise de Mëtirone	0,96	3,56	1,23	0,65
17 OH mg/24h.	9,36		3,20	3,20	3,9	2,9

- Enquête familiale : père pigmenté, deux enfants dont une fille présentant une hypersidérémie à 265 gammas avec coeff^t de saturation à 68 %.

Au total, hémochromatose primitive certaine bien que d'apparition tardive avec petit appoint éthylique et que l'on pourrait classer dans les "surcharges fortes".

L'histoire de la maladie rhumatismale est alors reprise devant un tel contexte.

C'est vers la cinquantaine qu'apparaissent les premières douleurs des hanches, d'abord à gauche, ensuite à droite. Elles siègent aux plis de l'aisne irradiant à la face antérieure des cuisses essentiellement marquées à la marche prolongée, calmées par le repos mais très longtemps compatibles avec une activité pratiquement normale. L'évolution



très progressive ne parait avoir entraîné une gêne importante qu'au cours des deux ou trois dernières années, justifiant des examens radiographiques, qui font porter le diagnostic de coxarthrose primitive. Divers traitements sont prescrits, en particulier corticoïdes, Phenylbutazone, aspirine et suivis de façon discontinue. La thérapeutique n'empêche pas une aggravation continue, semble t-il, conduisant à une limitation quasi-complète des mouvements des deux hanches, plus particulièrement à gauche et à une réduction du périmètre de marche à quelques 50 ou 100 mètres les derniers mois.

L'atteinte des mains et des poignets parait s'être installée un an avant l'hospitalisation sous la forme d'un rhumatisme inflammatoire évoluant par poussées de quelques semaines entrecoupées de périodes de rémission. Au cours des poussées, les douleurs assez vives siègent aux métacarpo-phalangiennes du pouce et de l'index gauches, aux métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales droites, s'accompagnant d'un gonflement de ces jointures avec rougeur locale et discrète élévation de la température cutanée.

L'examen clinique articulaire est orienté vers les deux hanches, les mains et le poignet gauche.

- Aux hanches, la moindre tentative de mobilisation entraîne de très vives douleurs limitant tous les mouvements. La marche est très difficile et seul l'appui sur deux cannes anglaises permet un déplacement de quelques mètres.

- Aux mains, du côté droit, on note un empâtement non inflammatoire des deuxième et troisième métacarpo-phalangiennes et des inter-phalangiennes proximales. À gauche, même aspect des métacarpo-phalangiennes du pouce et de l'index.

- Au poignet gauche, siège quelques jours avant l'entrée d'une crise douloureuse avec gonflement important évoquant l'accès fluxionnaire aigu, l'articulation reste sensible, avec limitation de tous les mouvements, hyperémie discrète.

L'exploration radiologique de l'ensemble du squelette objective une déminéralisation diffuse.

• Les coxo-fémorales sont le siège d'importantes altérations prédominant à gauche. (Fig. 4)

- à gauche, la tête est cerclée d'un fin liséré à sa partie supérieure et inférieure tandis que la partie interne est très remaniée par un processus de densification et de micro-géodes avec, à ce niveau, irrégularité de la surface articulaire. Il existe un débord de la tête de 1 à 2 mm en dedans de la ligne ilio-ischiatique. A noter, en outre, à la jonction supérieure du col et de la tête, trois volumineuses géodes bien précisées par les tomos.

Au cotyle, le processus de densification, assez marqué dans sa partie supéro-externe, est plus important encore et associé à un remaniement géodique dans sa partie ischiatique. La ligne de l'arrière-fond débord de 8 mm la ligne ilio-ischiatique objectivant une protrusion acétabulaire



L'interligne pincé sur l'ensemble du pourtour apparaît très flou à la partie interne et inférieure.

On note enfin une calcification capsulaire se projetant comme une bande horizontale de 4 mm de large à la partie inférieure du cotyle et de la tête.

- à droite, la tête fémorale apparaît très déminéralisée. Les tomos confirment l'existence de 5 volumineuses géodes de 5 à 10 mm de diamètre, contigües, siégeant à la jonction de la tête et du col.

Le cotyle est le siège d'une réaction osteo-condensante intéressant tout le pourtour avec remaniement micro-géodique important à sa partie supéro-interne.

L'interligne est globalement pincé mais surtout à la partie-supéro-interne.

- Dans l'ensemble, on remarque essentiellement des lésions osteoporotiques des deux têtes fémorales, une réaction osteo-condensante majeure du cotyle mais sans osteophytose (ni avant-toit ni seuil) très évocatrice des lésions sous-chondrales de l'hémochromatose, d'autant que l'interligne articulaire est le siège d'un pincement global et à peu près homogène.

. Les mains présentent des lésions différentes : (Fig. 3)

- à droite, les lésions intéressent surtout les deuxième et cinquième métacarpo-phalangiennes. A la M.P. 2, liseré dense comme tracé au crayon gras à la base de la

première phalange avec deux petites géodes sous-chondrales, léger remaniement osseux de la tête métacarpienne et petit ostéophyte. L'interligne a complètement disparu. A la M.P. 5, même liseré dense de la base de la première phalange et des contours de la tête du méta, pincement articulaire interne, calcification capsulaire.

Signalons aussi un remaniement des têtes et métaphyses de la première phalange, surtout du medius, avec flou et densification périostée, aspect en nid d'abeille.

- A gauche, à la M.P. 1, liseré dense irrégulier des deux surfaces articulaires avec pincement médian de l'interligne. A la M.P. 2, même aspect avec pincement articulaire externe.

- Ces lésions des surfaces articulaires sont celles de la chondrocalcinose . A noter l'association d'une arthrose très discrète.

. Les poignets sont modifiés de façon plus caractéristique encore. Si les os du carpe sont simplement ostéoporotiques, on doit, en effet, remarquer : (fig. 2)

- du côté gauche, un liseré très dense et irrégulier à la partie inférieure du cubitus et du radius avec pincement articulaire de la radio-scaphoïdienne. La radio-cubitale apparaît floue avec de petites masses opaques, sans doute calcifications ligamentaires. Dans l'interligne cubito-carpien, trois petites calcifications en grain de mil.

- A droite, même aspect avec calcifications plus marquées de la radio-cubitale inférieure, qui est prolongée en haut par une petite languette opaque.

- Là encore, il s'agit de chondrocalcinose assez typique des radio et cubito-carpiennes et des radio-cubitales inférieures.

Les examens biologiques montrent :

N.F. sanguine : normale

V.S. : 1ère h. : 8 mm - 2ème h. : 22 mm

B.W. : négatif

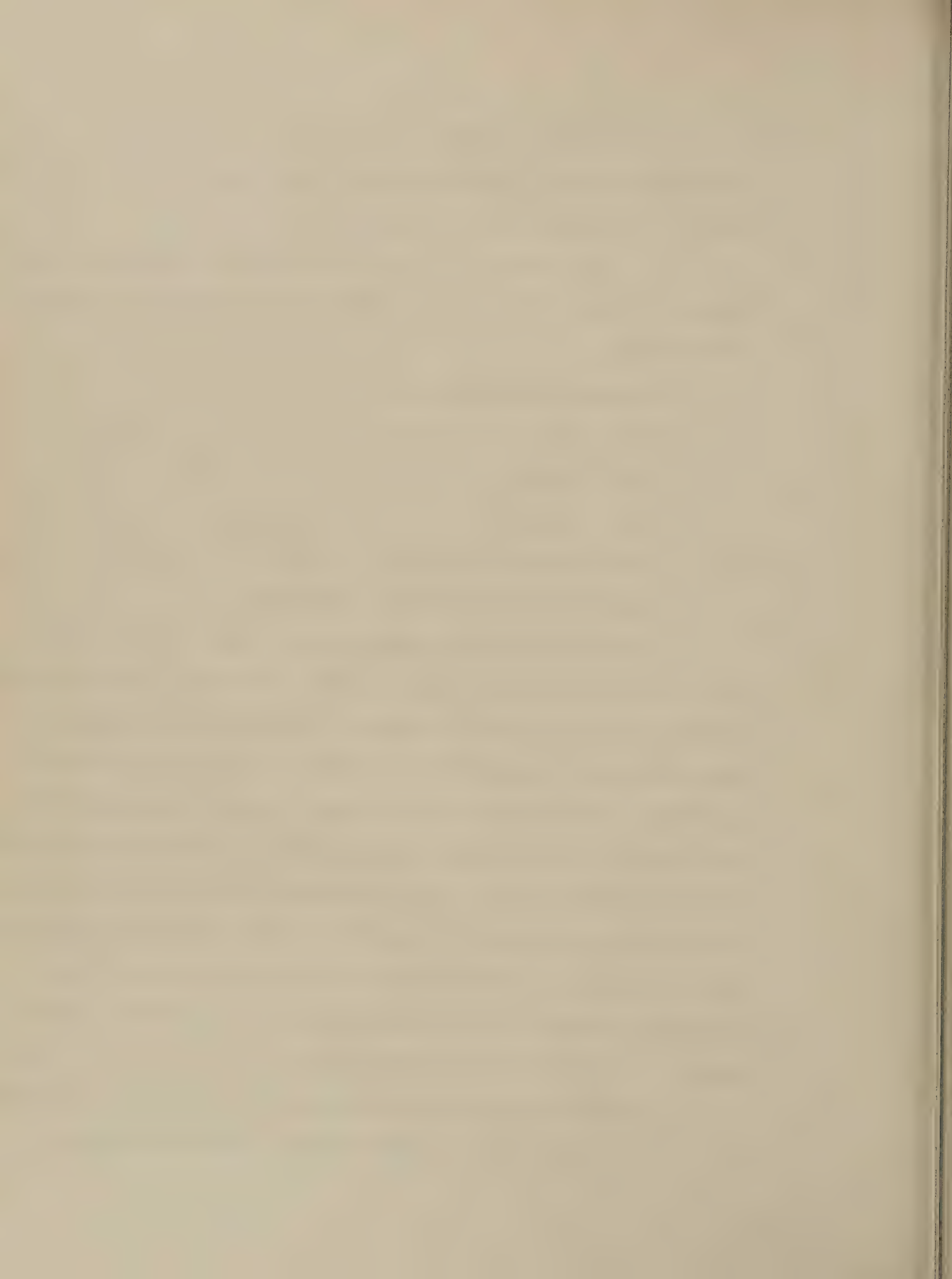
Test au Latex : négatif

Réaction de Waaler-Rose : négative

Une biopsie de la synoviale du poignet gauche est pratiquée le 2.11.1966 (labo ana-path. n° G 517, voir fig. n°4) "l'aspect histologique est celui d'une synovite chronique hyperplasique et papillaire. La séreuse articulaire dessine, en effet, des végétations tapissées d'un revêtement synovio-blastique le plus souvent pluristratifié. Son conjonctif sous-mésothélial est épaissi par une fibrose dense peu cellulaire irriguée par de nombreux bouquets de néo-capillaires sanguins. Une coloration par la technique de Perls, permet, en outre, de déceler au sein de ce conjonctif sous-mésothélial d'assez nombreux amas de grains d'hémosidérine."

Au terme du bilan, le traitement suivant est prescrit

- traitement d'épreuve pour l'ulcère gastrique ;



- traitement déplétif de l'hémochromatose avec une saignée de 250 cc tous les dix jours et deux injections intra-musculaires quotidiennes de Desféral.

Le sujet est revu fin janvier 1967

Légère atténuation de la pigmentation cutanée. Volume du foie non modifié.

Il n'y a plus de manifestations douloureuses des mains et du poignet gauche. La marche est légèrement améliorée, mais le jeu articulaire des deux hanches reste très limité.

La persistance sur les clichés gastriques de l'image de la petite courbure horizontale conduit à l'intervention, le 25.1.1967. On découvre une "lésion ulcéreuse évidente de la petite courbure pré-pylorique" pour laquelle est facilement pratiquée une gastrectomie des 2/3. A signaler la transfusion de 500 cc per-opératoire.

Trois semaines après l'opération, la thérapeutique déplétive est reprise selon les mêmes modalités.

A la consultation du 30 Mars 1967

L'état général est bon, l'alimentation normale, la pigmentation inchangée.

Au plan rhumatologique, on est frappé par une amélioration considérable de la marche. Le malade peut faire quelques 500 mètres sans douleur, avec une canne. La montée des escaliers est possible. L'examen de la mobilité des coxo-fémorales montre :

- des deux côtés, flexion à 90° ;

- A droite, rotation externe normale, abduction: 30°
rotation interne limitée par la douleur à 10°.

- A gauche, rotations externe et interne normales,
abduction : 35° .

Les radiographies des hanches ne montrent pas de
modification sensible des lésions.

La sidérémie est à 236 gammas avec coeff^t satur. : 67 %

Il faut donc remarquer une amélioration assez spectaculaire d'une pseudo-coxarthrose très invalidante après 4 mois de traitement déplétif exclusif.

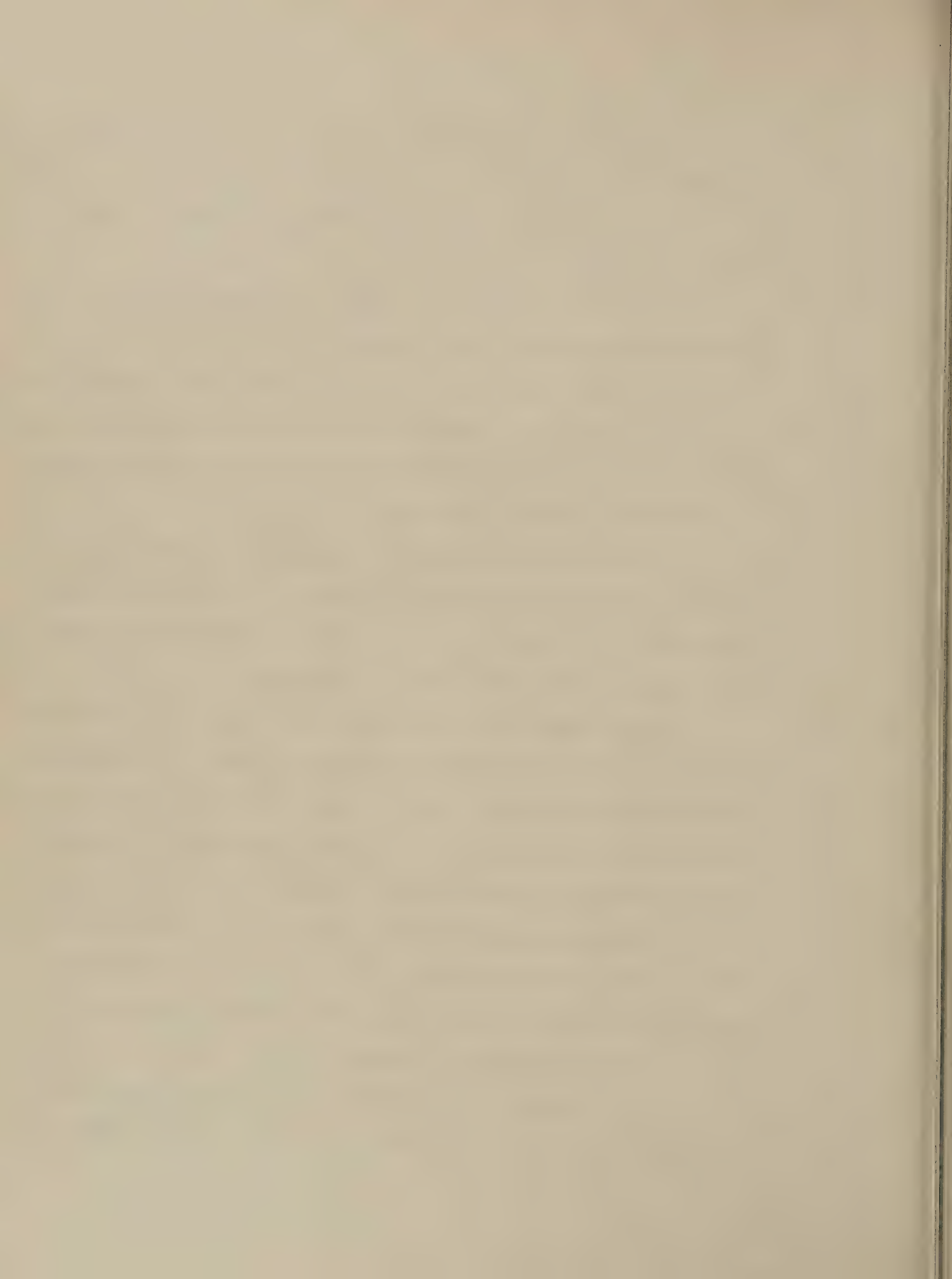
En raison de petits phénomènes d'intolérance au Desféral, ce médicament est interrompu et les saignées sont augmentées à 300 cc tous les dix jours, permettant la poursuite d'une amélioration régulière du rhumatisme.

Le 23 Juin 1967, le malade est admis dans un tableau dramatique d'ictère généralisé avec collapsus. L'exploration fonctionnelle hépatique est en faveur d'une hépatite que l'on rapporte à la transfusion de sang per-opératoire. Le décès survient quelques heures après l'entrée.

Protocole de l'autopsie pratiquée le 24.6.1966, 20 h.
après la mort (labo ana-path. n° G 2880). On retient les
descriptions macroscopiques et histologiques suivantes :

- tête fémorale gauche

. macro. : ulcération brunâtre des cartilages
articulaires suivant une surface de 3 cm de diamètre. (Fig. 3 bis)



. L'examen histologique de la tête fémorale relève plusieurs types de lésions :

- une ostéoporose majeure du tissu spongieux avec hyperplasie marquée de la moëlle adipeuse,

- des lésions du cartilage d'encroûtement qui se montre ulcéré ou atrophié. Dans les zones atrophiées, les quelques groupements isogéniques qui persistent sont dystrophiques et désorganisés ; la substance fondamentale est atteinte de métachromasie et semble subir dans ses régions profondes une calcification au contact de l'os. Aucune infiltration ferrique n'est aperçue au niveau de ce cartilage.

- . A l'examen histologique de la synoviale de hanche, la séreuse apparaît fibrosée et subit une discrète infiltration ferrique de son revêtement synovio-blastique et de son conjonctif sous-mésothélial.

-- Ménisques gauches externe et interne

. pas d'anomalies macroscopiques

. Histologie : dégénérescence kystique réalisant des cavités plus ou moins volumineuses, creusant la substance fondamentale et comblées d'un matériel d'allure mucoïde. Aucune infiltration ferrique ni imprégnation calcaire.

Le reste de l'autopsie retrouve les altérations caractéristiques de l'hémochromatose au niveau du foie, du pancréas, du myocarde, mais aucune autre anomalie, et en particulier, pas de néoplasme.

Conclusion :

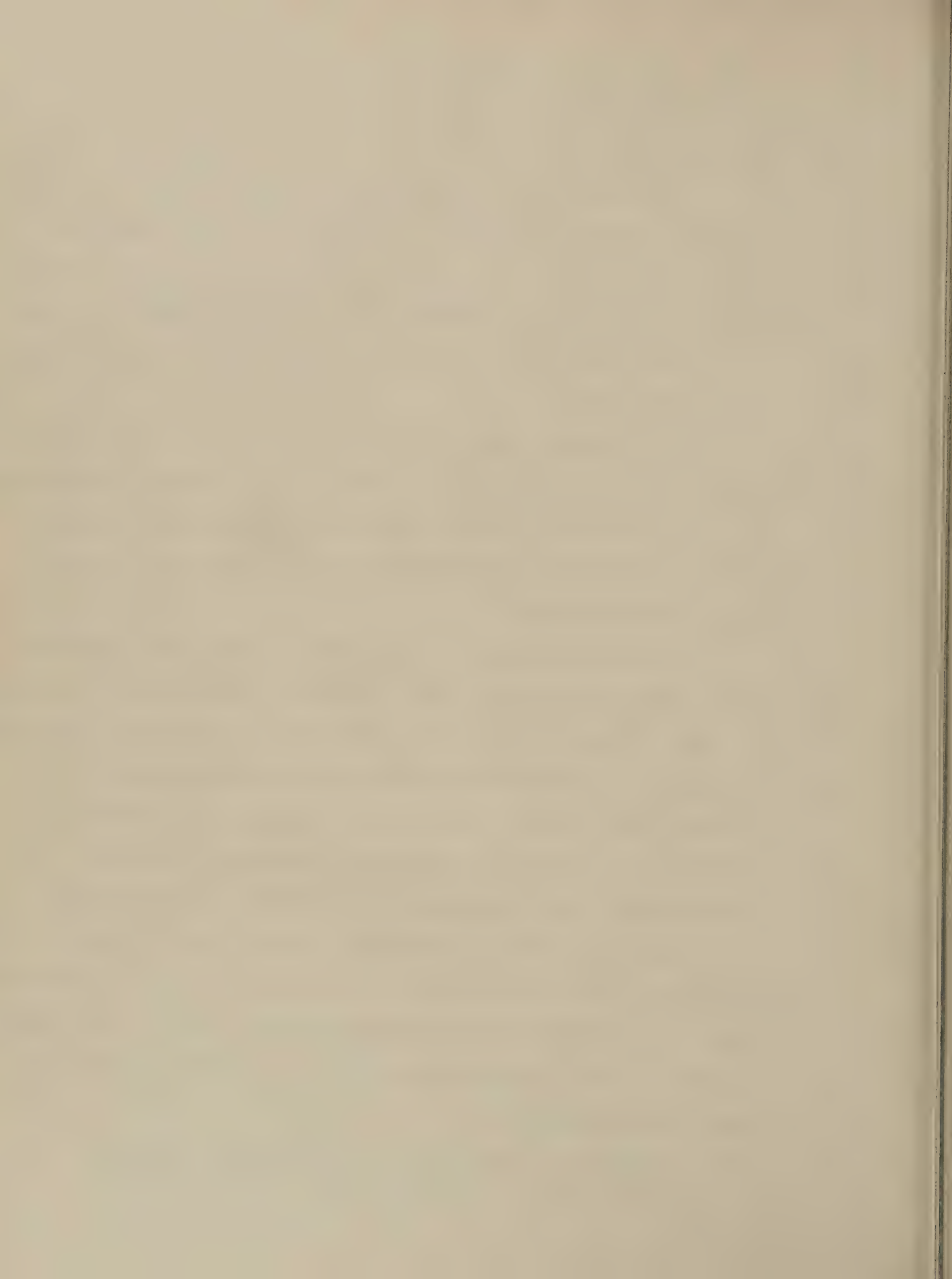
Cet homme qui présentait une hémochromatose primitive certaine bien que d'apparition tardive, de type "surcharge forte" (homozygote ?) a vu sa maladie débiter par une pseudo-coxarthrose à la cinquantaine suivie quelques années plus tard d'un rhumatisme inflammatoire des mains et d'un accès fluxionnaire d'un poignet.

Le tableau rhumatismal est très superposable cliniquement à celui de la coxarthrose banale, mais l'aspect radiologique associant lésions sous-chondrales du cotyle et pincement articulaire global sans ostéophytose, est bien celui décrit dans l'hémochromatose .

Les manifestations inflammatoires des mains pouvaient faire évoquer la polyarthrite chronique rhumatismale; cependant le sexe, l'âge du sujet, la négativité des réactions biologiques orientaient plutôt vers un syndrome para-néoplasique. Les lésions radiologiques des métacarpo-phalangiennes et des poignets objectivant une chondrocalcinose manifeste, ne pouvaient que faire éliminer ces hypothèses diagnostiques.

L'amélioration, en quelques semaines, par le seul traitement déplétif, constitue un élément inhabituel de l'évolution des arthropathies hémochromatosiques; celle-ci, il faut le rappeler, s'est limitée aux manifestations cliniques mais de façon spectaculaire.

R.P. : Observation présentée à la Société des Sciences Médicales de la Côte d'Or (voir Bibliographie).



Observation n° 2 (64-380 H)

Résumé :

Sujet de 55 ans, atteint d'une hémochromatose primitive grave, et qui présente des arthropathies des mains récentes que l'on rattache à la maladie causale.

Histoire de la maladie :

Monsieur MO... Jean, 55 ans, mécanicien, entre le 7.8.1964 en Clinique Médicale, pour "bilan hépatique".

Dans les antécédents, on note un traumatisme crânien à 53 ans, un syndrome dépressif post-traumatique. L'éthylisme est très modéré.

A l'examen, on est frappé par une coloration brune des téguments, avec reflet métallique, surtout à la face, aux mains et aux avant-bras. Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord costal. La coexistence d'une glycosurie importante avec glycémie à 4 gr. fait évoquer l'hémochromatose.

Le fer sérique est à 212 gammas pour 100 ml avec coefficient de saturation à 60 %.

Test au Desféral : ferriurie à 11 mg/24 h.

La ponction-biopsie hépatique confirme l'hémochromatose: "le fragment comprend des plages d'hépatocytes massivement infiltrés de grains de pigment brunâtre. Ces plages sont disséquées par des travées grêles de fibrose, tabouées elles aussi de grains de pigment. Après coloration par la technique

de Perls, de telles lésions prennent une teinte bleu de Prusse intense, permettant d'affirmer qu'il s'agit de pigment ferrique
(Labo Ana-path - n: E 3755)

Le reste du bilan montre :

- Appareil cardio-vasculaire : dyspnée d'effort depuis quelques années, bruits du coeur normaux, T.A. 13/7, gros ventricule gauche à la radio, troubles de repolarisation antérieurs et postérieurs gauches.

- Exploration fonctionnelle hépatique : tests de floculation normaux, taux de prothrombine : 80 %.

Protides totaux : 76 gr - à l'électrophorèse, pics bêta à 15 % et gamma à 29 %.

- Exploration endocrinienne

. Pas d'hypothyroïdie clinique. Métabolisme basal : 30

. Gonades : impuissance.

. Surrénales : 17 ceto : 8,9 mg/24h ; 17 OH : 12mg/24

. Hypophyse : test à la Métopirone : pas de modification des 17 OH.

- Le diabète apparaît très difficile à contrôler ; il n'y a pas de complications dégénératives.

- Enquête familiale : deux filles au teint pigmenté, avec sidérémie et coeff^t de satur. limites. Deux frères pigment

Au total, hémochromatose très vraisemblablement de type "surcharge forte", avec atteinte cardiaque sévère et diabète grave.

Exploration articulaire

Le sujet signale des douleurs apparues, il y a plusieurs mois et siégeant aux mains et aux poignets, sans qu'il y ait jamais eu de manifestations inflammatoires ni gêne importante de l'activité professionnelle.

A l'examen, discrète déformation des métacarpo-phalangiennes 2 et 3 à gauche et de la 4ème métacarpo-phalangienne à droite, avec léger empâtement mais téguments froids. Pas de gêne notable du jeu articulaire.

A la radiographie, ostéoporose modérée mais lésions prédominant aux mains et poignets. (Fig. 6)

- A la main droite, la 4ème métacarpo-phalangienne voit ses deux surfaces articulaires cernées d'un liseré dense, à contour irrégulier, formant de petits spicules. Pincement médian de l'interligne. Important remaniement de la tête du méta.

- A la main gauche, la 2ème métacarpo-phalangienne présente un liseré irrégulier, dense, moulant la tête du méta, qui est légèrement remaniée. Le pincement de l'interligne est global. La 3ème métacarpo-phalangienne a le même aspect avec un pincement articulaire médian.

- Des deux côtés, il faut remarquer l'absence d'ostéophytes et de déformation importante ; les lésions sont celles de la chondrocalcinose.

- Au carpe, à droite, aspect opaque inhomogène,

se projetant en avant du grand os et de son articulation, avec les 2ème et 3ème méta, évoquant une calcification ligamentaire.

Examens biologiques : N.F. normale

V.S. 1ère h. 33 - 2ème h. 60 mm.

Un traitement par Desféral (2 ampoules I.M.) a été institué, associé à l'insulino-thérapie.

Le sujet a fait plusieurs séjours au cours des deux années suivantes lors de poussées d'insuffisance cardiaque grave ou de décompensation de son diabète. A aucun moment, il n'a signalé de nouvelles manifestations rhumatismales.

Conclusion :

Ce malade chez qui on découvre, à 55 ans, une hémochromatose probablement primitive, avec diabète et insuffisance cardiaque graves, et chez qui le test au Desféral objective une "surcharge forte" (homozygote ?), a présenté des manifestations rhumatismales des doigts évoquant l'arthrose mais que la chondrocalcinose radiologique permet de rattacher à l'hémochromatose.

Observation n° 3 (64-534 H)

Résumé :

Hémochromatose idiopathique certaine, à début apparent vers la quarantaine. Des arthropathies survenues dans les années suivantes ont été explorées lors du diagnostic de l'hémochromatose à 59 ans et rattachées à cette maladie, sur leur aspect radiologique.

Histoire de la maladie :

Monsieur DU... Noël, cultivateur, 59 ans, est hospitalisé en Clinique Médicale, pour équilibration d'un diabète, baisse de l'état général et douleurs de l'hypochondre droit. Dans les antécédents, rien de particulier.

Rétrospectivement, le début apparent de la maladie peut être fixé à 43 ans, lors de la constatation d'un "gros foie" chez cet homme d'une sobriété totale. A 49 ans, on découvre un diabète, qui sera difficilement équilibré par l'insulinothérapie.

A l'examen, de ce sujet en mauvais état général, on remarque une coloration bistre des téguments prédominant aux parties découvertes. Le foie déborde de quatre travers de doigt le rebord costal. Il est de consistance dure, et fait particulièrement douloureux en un point.

Le diagnostic d'hémochromatose est envisagé devant ce tableau, d'autant que la sidérémie est trouvée à

286 gammas pour 100 ml avec coefficient de saturation à 78 %.

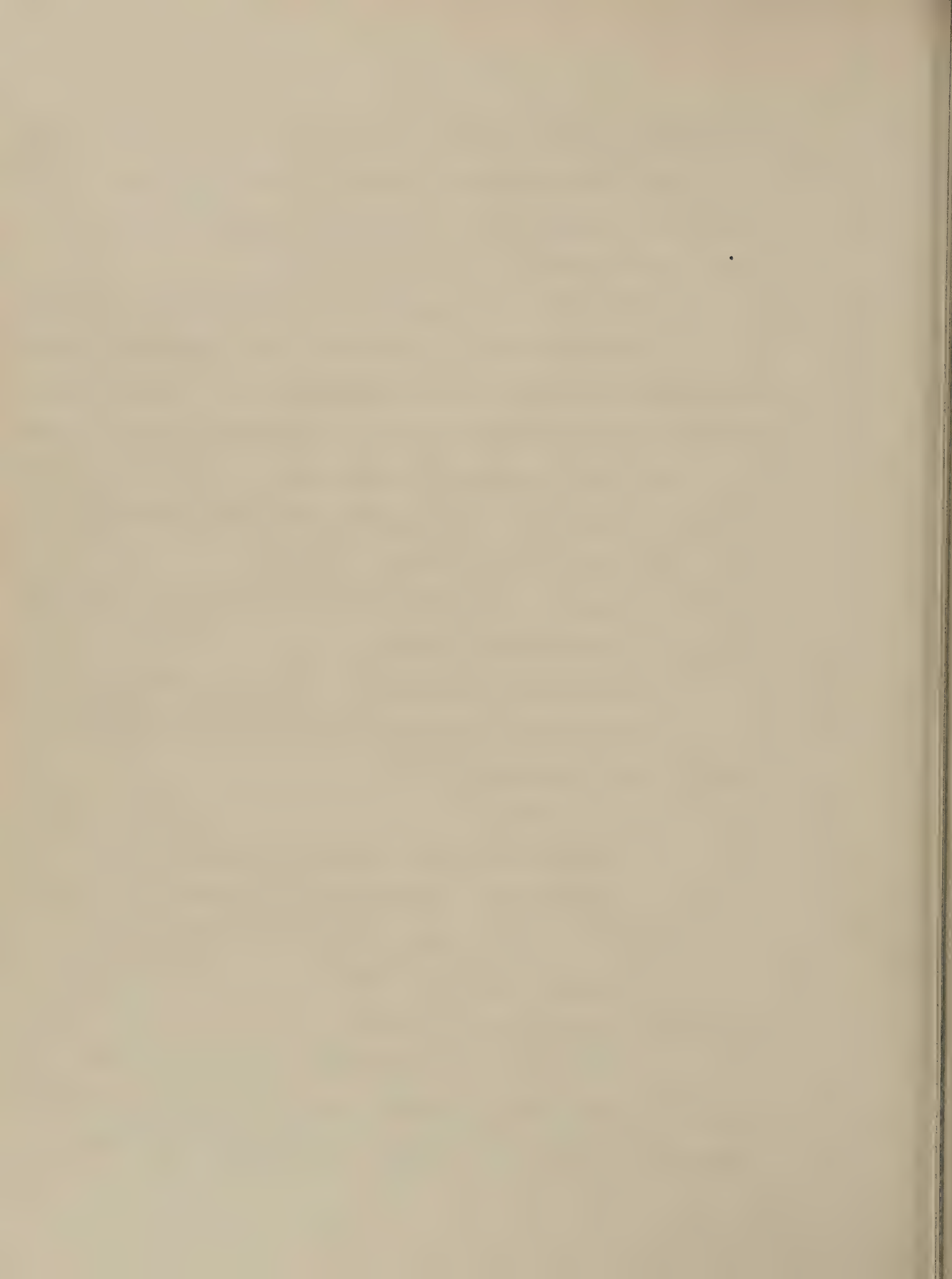
- La ponction-biopsie de foie permet, en outre, d'affirmer l'association de "carcinome hépatocellulaire" avec hémochromatose :

"Sur l'un des fragments, la tumeur ... se développe dans un parenchyme hépatique présentant des stigmates d'hémochromatose avec ses lésions de cirrhose et des infiltrats ferrique atteignant aussi bien les hépatocytes que le conjonctif, ainsi que le confirme la coloration en bleu de Prusse par la technique de Perls." (Labo Ana-path. - N° E 4435)

Du reste de l'examen, on retient :

- Appareil cardio-vasculaire cliniquement, radiologiquement et électriquement normal.
- Exploration fonctionnelle hépatique normale.
- Diabète très instable, nécessitant l'ajustement quotidien de l'insulinothérapie.
- Endocrines:
 - impuissance depuis plusieurs années ;
 - surrénales : 17 ceto et 17 OH normaux
test à l'A.C.T.H. normal
- Enquête familiale : père au teint foncé, quatre des enfants explorés sont normaux.

Au total, et bien que le contexte familial soit incertain, l'apparition précoce des troubles chez cet homme exempt d'éthylisme, le diagnostic d'hémochromatose primitive



apparaît comme une quasi-certitude.

Manifestations articulaires :

Au cours du séjour, le malade signale deux types de douleurs rhumatismales.

Il présente essentiellement de vives algies des deux chevilles sans rapport avec la marche et les mouvements. Il n'y a pas de signe objectif à l'examen.

Il se plaint aussi de vagues douleurs dans les deux poignets, qui sont, eux aussi cliniquement indemnes.

L'on apprend alors que le sujet a présenté, pour la première fois à 53 ans, une crise douloureuse des deux mains et des deux poignets, avec gonflement, rougeur des téguments et impotence fonctionnelle absolue. Ces phénomènes se sont amendés en quelques jours sans traitement particulier.

Les clichés radiographiques s'ils ne montrent pas de lésions particulières des tibio-tarsiennes et des mains si ce n'est une déminéralisation assez marquée, objectivent en revanche des anomalies évocatrices des radio et cubito-carpiennes. (Fig. 7)

- A droite, dans l'interligne cubito-carpien, il existe une calcification triangulaire, à base externe, de 8 mm de côté, assez homogène. En dessous, et séparée d'elle, on note une opacité linéaire parallèle au contour carpien. Dans l'interligne radio-carpien, même calcification linéaire entre radius et semi-lunaire.

- A gauche, dans l'interligne cubito-carpien, opacité linéaire dont les deux extrémités sont renflées en massue.

Examens biologiques : N.F. normale

V.S. 1ère h 33 - 2ème h 44 mm

Conclusion :

Ce sujet porteur d'une hémochromatose primitive certaine avec diabète grave et sur laquelle s'est greffé, à 59 ans, un carcinome hépato-cellulaire, a présenté, six ans avant l'apparition du néoplasme, une crise fluxionnaire aiguë des poignets isolée et par la suite des douleurs atypiques. Les lésions radiologiques de chondrocalcinose permettent d'exclure notamment un syndrome rhumatismal para-néoplasique.

Observation n° 4 (64-369 H)

Résumé :

Hémochromatose primitive diagnostiquée à 34 ans, lors d'une décompensation cirrhotique. Arthropathie atypique rapportée à l'hémochromatose par l'aspect radiologique.

Histoire de la maladie :

Monsieur LO... André, 34 ans, employé municipal, entre dans le Service dans un tableau de décompensation cirrhotique.

Dans les antécédents, rien de particulier. L'éthylisme est certain mais paraît modéré après enquête.

Les troubles se sont installés, en quelques semaines, marqués par une asthénie, une augmentation discrète du volume de l'abdomen et des méloenas.

A l'examen, mauvais état général, sub-ictère conjonctival. L'hépatomégalie, à 4 travers de doigt, est dure ; elle s'accompagne d'un épanchement ascitique de moyenne abondance. L'on est frappé par une pigmentation cutanée, diffuse, intense, grisâtre, prédominant aux parties découvertes et qui fait évoquer l'hémochromatose.

La sidérémie est à 282 gammas pour 100 ml avec coefficient de saturation à 87 %.

Test au Desféral : ferriurie à 8,8 mg/24 h.

La ponction-biopsie de foie est confirmative : "les fragments se montrent remaniés par des lésions de cirrhose prononcée, avec travées de fibres dissociées très épaisses, parsemées de néo-canalicules biliaires. Ces travées circonscrivent des nodules dont les hépatocytes sont atteints de figures variées de dégénérescence avec stéatose nette. Il s'y ajoute, aussi bien dans les cellules que dans les travées fibreuses, des amas de grains de pigment ferrugineux colorés en bleu de Prusse par la technique de Perls. " (Labo Ana-path - N° E 3719)

Du bilan, on retient :

- une exploration fonctionnelle hépatique très perturbée (test de floculation et B.S.P.)
- Coeur cliniquement, radiologiquement, E.C.G. normal.
- Hyperglycémie provoquée de type para-diabétique.
- Pas d'hypothyroïdie. M.B. = + 30 %
- Gonades : baisse de la libido, impuissance.
- Surrénales : 17 ceto : 2,6 mg/24h, 17 OH : 3,4 mg/24h
- Test à la Métopirone : normal.
- Enquête familiale : père pigmenté, porteur d'une hépatomégalie (fer et coefft de satur. limites).

Au total, hémochromatose primitive avec appoint éthylique certain, décompensation ascito-hémorragique d'une cirrhose, insuffisance surrénale et gonadique chez un sujet jeune. Le test au Desféral indique une "surcharge forte" (homozygote ?).

Les premières manifestations articulaires apparaissent deux années plus tard, en Avril 1966.

Les douleurs sont de siège sacro-iliaque, bilatérales, très vives, non influencées par le repos ou le décubitus. Elle semblent correspondre à l'installation d'une seconde décompensation ascitique. L'examen ne note aucune déformation mais la pression de la crête iliaque gauche et de la sacro-iliaque voisine exacerbe la douleur.

Le malade accuse aussi des douleurs localisées à la cheville gauche, survenant au repos par paroxysmes mais sans modifications objectives de l'articulation ni limitation des mouvements. L'étude des sensibilités, des réflexes et des oscillations artérielles des membres inférieurs, est normale.

L'examen radiographique de l'ensemble du squelette objective une ostéoporose diffuse. La colonne lombo-sacrée et les chevilles ne présentent pas d'anomalie.

Au bassin, en revanche, on retient un aspect ostéo-condensé très marqué des deux crêtes iliaques dont le bord apparaît festonné.

Les sacro-iliaques retiennent **surtout** l'attention : des deux côtés, il existe, sur chaque berge, une réaction ostéo-condensante très prononcée, avec conservation d'un interligne normal. Les lésions sont bien différentes de celles de la spondylarthrite ankylosante, de l'ostéose condensante iliaque et des arthrites infectieuses, mais proches des lésions sous-chondrales.

La régression de l'ascite amène la disparition de la symptomatologie douloureuse du bassin.

Lors d'un second séjour motivé par la réapparition de l'épanchement péritonéal, les algies articulaires se manifestent à nouveau avec cette fois, à l'examen, douleurs vives à la pression de l'interligne sacro-iliaque droit. Ce tableau articulaire assez atypique, qui paraît correspondre à la distension sacro-iliaque par l'ascite, est peut-être la traduction de lésions sous-chondrale des sacro-iliaques.

Les examens biologiques ont toujours été normaux, (V.S., B.W.), excepté une anémie entre 3 et 4 000 000 de G.R.

Conclusion :

Ce sujet de 34 ans atteint d'hémochromatose idiopathique grave, révélée par l'alcoolisme, a présenté dans un contexte ostéoporotique des phénomènes rhumatismaux que l'on serait tenté de rattacher à la déminéralisation osseuse. Cependant, l'aspect radiologique des sacro-iliaques fait évoquer la lésion sous-chondrale décrite dans l'hémochromatose et les douleurs atypiques des chevilles ont aussi été observées dans cette maladie.

Observation n° 5 (66-379 II)

Résumé :

Hémochromatose primitive de la quarantaine. Apparition d'arthralgies après deux ans d'un traitement déplétif intense. Régression des douleurs à l'arrêt des saignées.

Histoire de la maladie ;

Monsieur PI... Marcel, 45 ans, cultivateur, entre en Clinique Médicale pour équilibration d'un diabète. Dans les antécédents, retenons un éthylisme modéré.

Le début de la maladie remonte à un an environ, lors d'une hospitalisation pour fracture de côtes, où il est découvert un diabète nécessitant l'insuline.

A l'entrée, on est frappé par l'aspect grisâtre des téguments, très prononcé au visage, mains et avant-bras. Le foie est énorme, débordant de 4 travers de doigt le rebord costal, de consistance assez dure, à surface lisse.

La sidérémie est à 266 gammas pour 100 ml avec coeff^t de saturation de la sidérophiline à 72 %.

Le test au Desféral objective une ferriurie à 36 mg/24h.

La ponction-biopsie de foie confirme le diagnostic d'hémochromatose : "le parenchyme hépatique est, en effet, disséqué par des trousseaux épais de sclérose qui sont parsemés de quelques néo-canalicules biliaires et de rares lymphocytes et histiocytes. Les nodules parenchymateux circonscrits par cette

sclérose, montrent des hépatocytes atteints de figures dégénératives variées et piquetées de grains de pigment hémossidérinique. Ces derniers, qui se retrouvent aussi dans les cellules épithéliales des canaux biliaires ainsi que dans la fibrose, sont bien mis en évidence par la technique de Perls."

(labo Ana-path. n° E 9797 - 17.8.1966).

Le reste du bilan montre :

- Diabète avec glycémie à 4 gr, à l'entrée, altération de l'état général . Difficultés du traitement insulinique, qui permet tout juste une équilibration approximative.

- Exploration fonctionnelle hépatique : normale, sauf Protides totaux à 68 g/l et taux de prothrombine à 86 %.

- Exploration endocrinienne :

 - . Gonades : baisse de la libido, impuissance.

 - dosage des F.S.H. normal.

 - . Thyroïde : pilosité diminuée (s. de la queue du sourcil) - Réflexogramme : 26/100e.

 - . Surrénales : 17 ceto : 2,4 mg/24h, 17 OH : 2,5mg/24h.

 - Test à la Métopirone : normal.

- Enquête familiale : normale mais incomplète.

En résumé, hémochromatose primitive très vraisemblable avec appoint éthylique, diabète, déficience poly-endocrinienne, ferriurie du type "surcharge forte" (homozygote)

Le sujet sort avec un traitement insulinique (47 unitésX2 de novo-amorphe 1/2 lente) et déplétif (saignées de 400 cc /8 j. et 2 ampoules I.M. de Desféral par jour).

Deux ans plus tard, en Février 1968, seconde hospitalisation

Depuis quelques mois, sont apparues des douleurs articulaires des deux genoux et des chevilles, permanentes, mais exagérées par les mouvements et, en particulier, lorsque le sujet "appuie sur les pédales de son tracteur". Ces manifestations ne s'accompagnent pas de phénomènes inflammatoires.

A l'entrée, les douleurs sont assez intenses, survenant même au repos, à type de broiement. L'on ne relève, cependant, qu'une limitation douloureuse mais discrète des mouvements des genoux et des chevilles sans signes objectifs autres.

Les clichés radiographiques n'objectivent qu'une déminéralisation diffuse avec trame osseuse très visible, amincissement des corticales. Il paraît difficile de retenir au niveau des genoux une très discrète densification des plateaux tibiaux. Les tibio-tarsiennes sont strictement normales.

Les examens biologiques montrent une anémie à 3 700 000, des protides totaux à 64 gr/l et surtout une sidérémie très basse à deux examens répétés (57 gammas avec coeff^t satur : 13%), sans doute consécutive à une thérapeutique déplétive intense et non contrôlée: La V.S. est à : 1ère h. : 40 - 2ème h. : 60 mm. Le B.W. est négatif, l'électrophorèse normale.

Une biopsie articulaire du genou pratiquée le 2.4.1968 (labo Ana-path. n° E.9797) permet de noter à l'examen histologique : "une synoviale au revêtement synovioblastique légèrement hyperplasié et au conjonctif sous-mésothélial sclérosé. Mais

aucune infiltration ferrique n'est aperçue."

Les saignées et le Desféral sont interrompus à l'entrée et on a la surprise d'assister, en quelques jours, sans traitement particulier, à la disparition complète des douleurs articulaires.

Conclusion :

Ce sujet de 45 ans, atteint d'une hémochromatose primitive grave, a donc présenté, après un an de thérapeutique déplétive intensive, des manifestations essentiellement algiques. On est tenté, à priori, de rendre l'ostéoporose responsable de ces douleurs ; cependant, on s'explique mal que les arthralgies aient disparu après quelques jours d'hospitalisation, coïncidant avec l'arrêt du traitement déplétif. Il est possible que la mobilisation thérapeutique du Fer intervienne dans la survenue des arthralgies.

Observation n° 6 (67 - 407 H)

Résumé :

Hémochromatose primitive certaine diagnostiquée à 38 ans. Symptomatologie articulaire cliniquement discrète, mais découverte à l'exploration radiologique systématique d'une arthropathie atypique.

Histoire de la maladie :

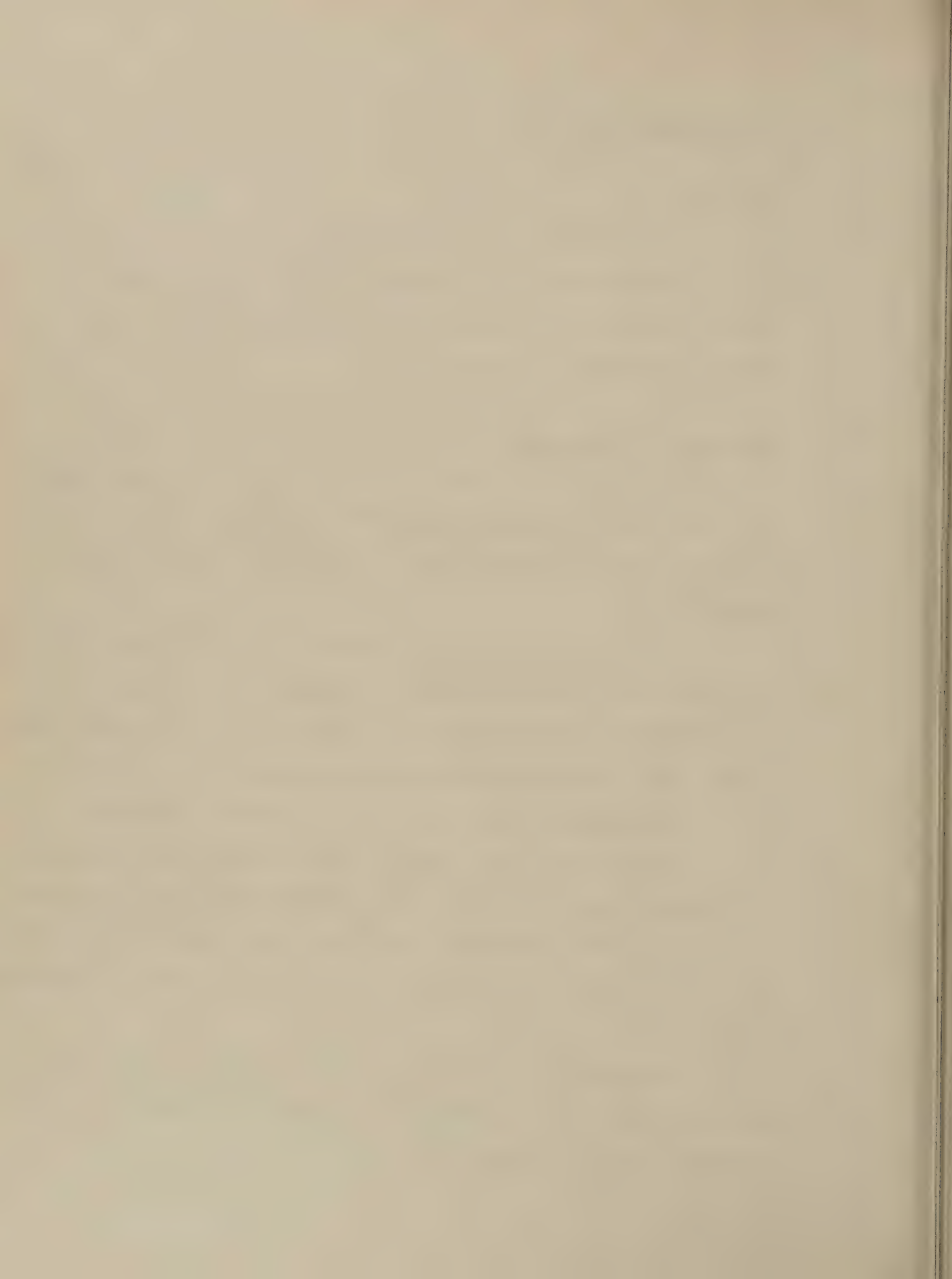
Monsieur VAU... André, 38 ans, ouvrier d'usine, entre le 7.10.1967 pour décompensation d'un diabète. Dans les antécédents, rien de particulier. L'éthylisme est certain mais modéré.

Le début de la maladie remonte à l'adolescence où il est déjà noté une hépatomégalie inexpliquée. Le diabète est d'installation récente, quelques semaines avant l'entrée, grave, ayant amené très rapidement un amaigrissement de 10 kilogs.

A l'entrée, état d'acido-cétose traité d'urgence.

On est frappé par une coloration foncée des téguments, qui ont une teinte terreuse avec reflet métallique; Les cicatrices sont très pigmentées ainsi que les parties découvertes. Le foie très volumineux déborde d'un travers de main le rebord costal.

La sidérémie est à 218 gammas pour 100 ml avec coefft de saturation de la sidérophiline à 96 %. La ferriurie après Desféral est de 113 mg/24 h.



La ponction-biopsie de foie confirme le diagnostic d'hémochromatose : "le parenchyme hépatique apparaît, en effet, dissocié par de larges travées scléreuses parsemées de nœc-canalicules biliaires. Cette sclérose circonscrit des lobules parenchymateux assez volumineux dont les éléments apparaissent peu dégénératifs. Il existe, par ailleurs, une infiltration ferrugineuse majeure des hépatocytes, du conjonctif, des cellules de Kupffer et de l'épithélium des voies biliaires intra-hépatiques." (labo Ana-path. n° G 3913).

Du bilan, on retient essentiellement :

- Une exploration fonctionnelle hépatique normale, excepté un taux de protides sériques à 46,5 gr/l.

- Appareil cardio-vasculaire : dyspnée d'effort, bruits assourdis, T.A. 13/9, cardiomégalie modérée à la radio, à l'E.C.G. troubles de la repolarisation dans toutes les dérivations.

- Glandes endocrines :

- o Gonades : impuissance, baisse de la libido

- o Réflexogramme à 26/100e, P.B.I. = 3 microgr. %

- o Surrénales : 17 ceto : 14 mg/24h - 17 OH : 8,5mg/24h

- o Test à la Métopirone: pas d'élévation des taux de ba

- Enquête familiale : deux enfants en bas âge normaux, un frère pigmenté porteur d'une cirrhose.

En résumé, hémochromatose idiopathique certaine, à type de "surcharge forte", avec atteinte cardiaque grave, diabète très sévère, déficience poly-endocrinienne.

L'exploration articulaire est pratiquée à titre systématique. L'interrogatoire permet de préciser l'existence de douleurs aux deux hanches, assez peu intenses, survenant à la marche très prolongée. La mobilité articulaire est strictement normale.

L'exploration radiologique de l'ensemble du squelette objective une ostéoporose marquée; mais des lésions particulières de la tête et du col fémoral attirent l'attention.

Sur les clichés simples : deux types d'anomalie :

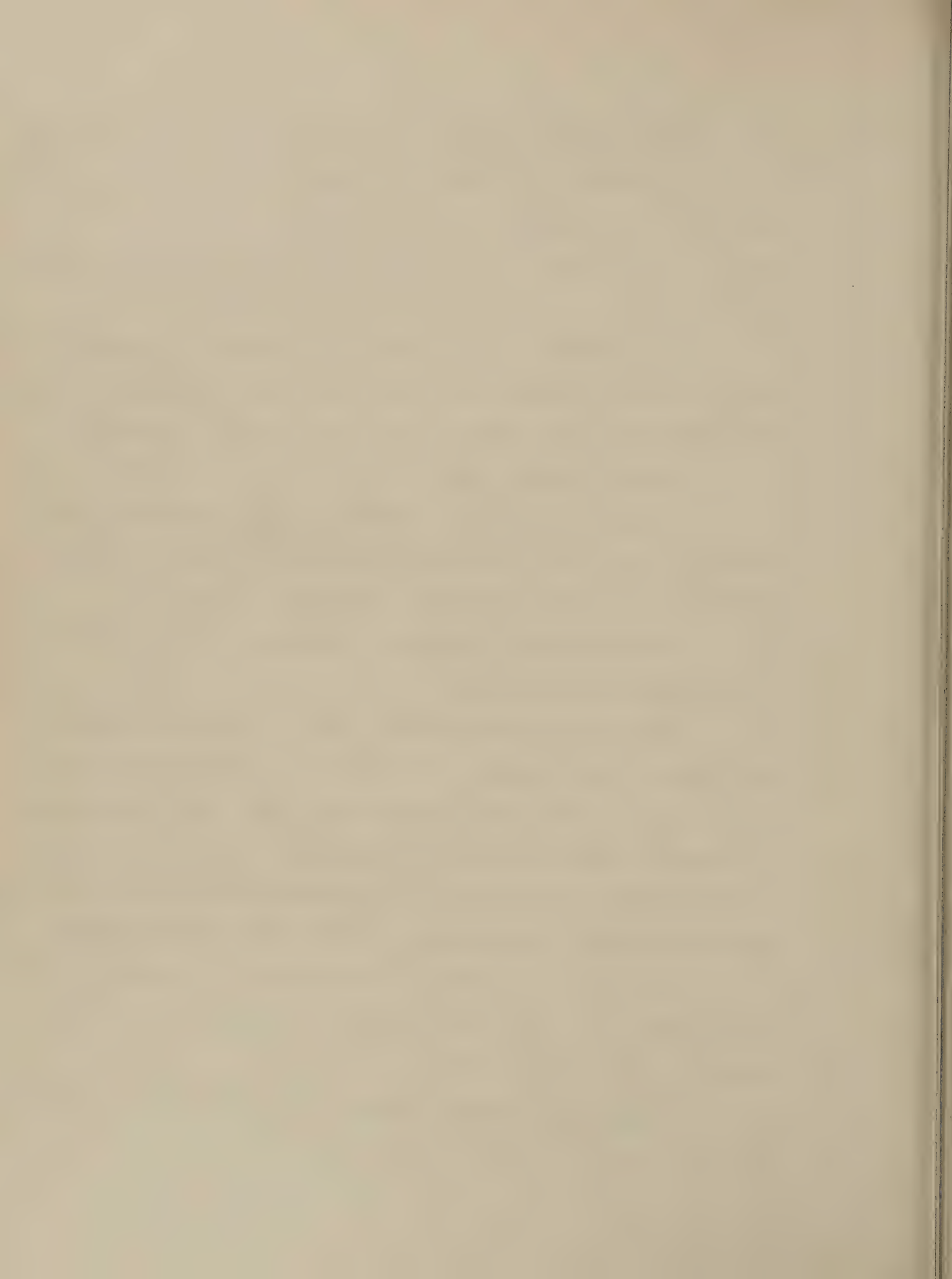
- d'une part, un épaississement de la corticale supérieure du col, qui apparaît très dense et épaissie, associé à un flou du périoste, qui semble dédoublé. (Fig 8)

- D'autre part, un aspect inhomogène de la partie supéro-externe de la tête.

Des tomographies précisent que ce remaniement associe une réaction ostéo-condensante importante et quelques géodes dont l'une voit sa paroi épaissie en coque, par un processus de densification sur toute sa périphérie. On note aussi, au niveau du col et de la partie inférieure de la tête, de nombreuses cavités de type ostéoporotique, à paroi très mince. (Fig.9)

Au total, sur un fond d'ostéoporose, on retient un remaniement de la tête fémorale bien localisé, associé à un aspect de périostose du col.

Examens biologiques : anémie à 4 000 000, B.W. négatif, V.S. 1ère h. 20 - 2ème h. 43 mm.



Conclusion :

Ce sujet de 38 ans, qui présente une hémochromatose primitive certaine, à début précoce, avec atteinte grave poly-viscérale, est porteur d'une arthropathie coxo-fémorale cliniquement très discrète, qui pourrait, à priori, être rapportée à l'ostéoporose. L'aspect radiologique, objectivant à côté de la déminéralisation osseuse et des géodes, un aspect très particulier et localisé de lésion de la tête fémorale, rappelle assez bien les aspects de remaniement décrits dans l'hémochromatose; ce type d'altération a été rapproché de l'ostéonécrose aseptique, dont il diffère pourtant. Les anomalies de la corticale du col évoquent la périostose elle aussi rapportée dans quelques cas d'hémochromatose.

Observation n° 7 (60 -228 H)

Résumé :

Sujet de 57 ans, chez qui lors du diagnostic d'hémochromatose primitive, l'on découvre une chondrocalcirose du rachis.

Histoire de la maladie :

Dans les antécédents, l'on retient une syphilis à 30 ans, des épisodes dépressifs, un éthyisme très probable.

Le sujet est hospitalisé pour une dysphagie majeure avec importante altération de l'état général concomitante. Une œsophagoscopie découvre une tumeur végétante que l'histologie identifie comme un "carcinome malpighien différencié."

A l'entrée, l'attention est aussi attirée par une pigmentation très foncée d'aspect glané siégeant aux parties découvertes, associée à des tâches brunitres endo-buccales. Le foie déborde de 3 travers de doigt le rebord costal. Il est ferme, lisse, à bords tranchants. La sidérémie est limitée à 162 gamma pour 100 ml avec coefficient de saturation de la sidérophiline à 58 %.

La ponction-biopsie de foie affirme l'hémochromatose : "les hépatocytes apparaissent dissociés par une sclérose disorganisée et leur cytoplasme contient de très nombreux grains de pigments ferriques bien mis en évidence par la technique de Perls!"

Le reste du bilan montre : (labo-ana-path. n° G2983)

- Exploration fonctionnelle hépatique : normale.

- Glycémie : 1,70 gr/l

- Coeur cliniquement, radiologiquement, E.C.G. normal.

- Baisse de la libido, atrophie testiculaire

Les douleurs vertébrales cervicales et dorsales sont des douleurs cervicales très atypiques, sans signes objectifs.

Les clichés de colonne cervicale montrent des lésions d'arthrose banale avec bec ostéophytique des 5e, 6e et 7e vertèbres. Le corps vertébral de C5 est le siège, en son centre, d'une réaction ostéo-condensante, créusée de 5 à 6 petites géodes

Sur les clichés de colonne dorsale, on note, de face, au niveau du disque D9-D10 une opacité elliptique dense, homogène, séparée des plateaux vertébraux supérieurs et inférieurs par une solution de continuité. De profil, l'aspect est identique. Il s'agit d'une chondrocalcinose discale typique.

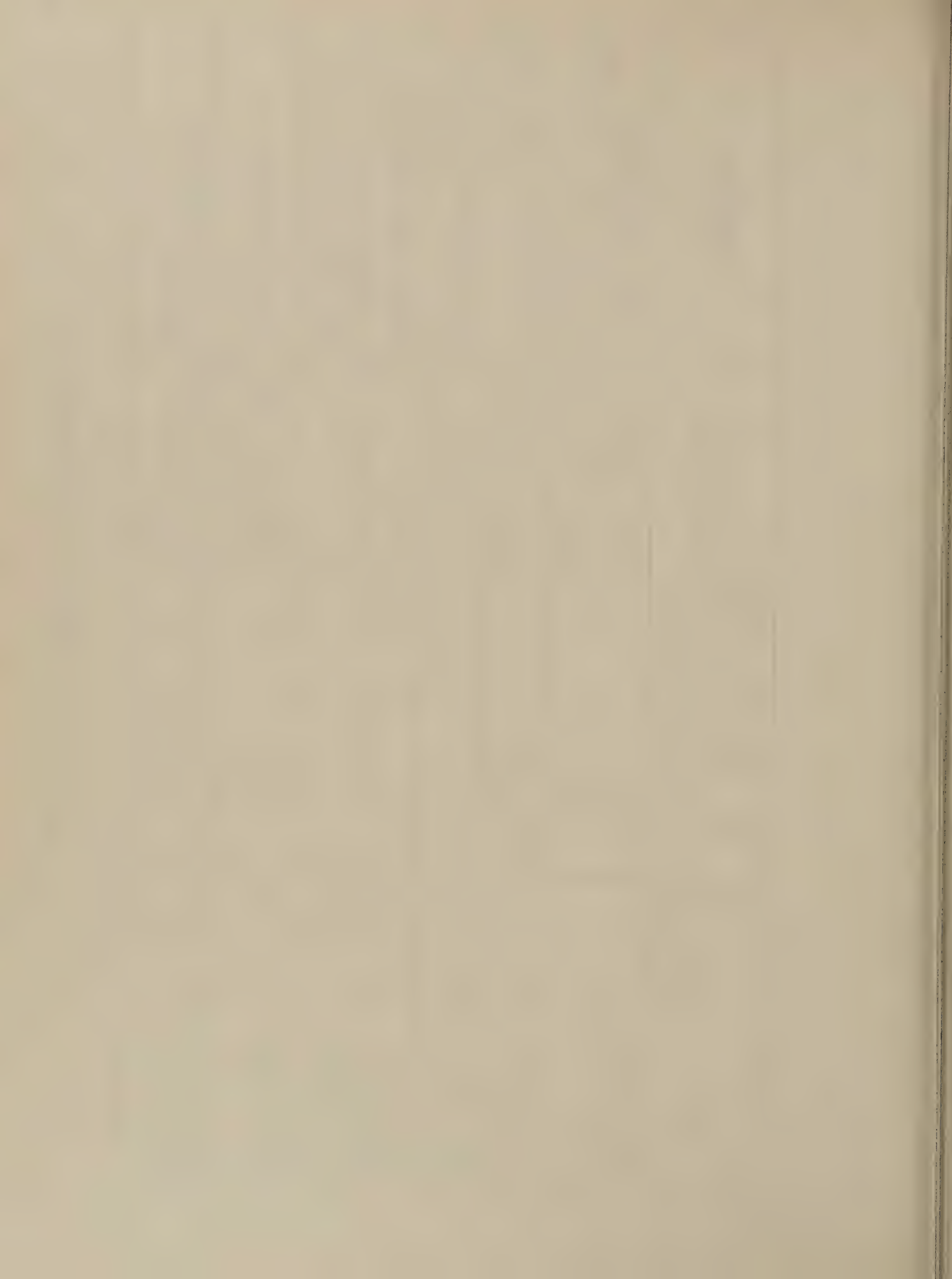
(Fig. 8 et 9)

Conclusion :

Cet homme de 57 ans, porteur d'une hémochromatose, chez qui un néoplasme oesophagien associé, a limité les explorations, présentait d'une part une chondrocalcinose du rachis dorsal, totalement latente, vraisemblablement en rapport avec l'hémochromatose et d'autre part des lésions de cervicarthrose, avec cependant, un aspect un peu particulier de la 5ème vertèbre cervicale.

Sujet	Sexe	Age hemochr.	Age arthrop.	Type hemochr.	Omoy-gote	Gravité clinique	Ostéopor.	Lésions radiologiques	Traduction clinique.
RO.. Edmond obs. n° 1	M	?	50	P+ (A) *	+	0	+	L.S.C. cotyles C.C.A. des M.P. C.C.A. poignet g. C.C.A. poignet d.	Pseudo-coxarthrose Rhum. inflamm. re des mains Crise fluxion. poignet g. Latence
MO.. Jean obs. n° 2	M	?	50	P (A) *	+	+	+	C.C.A. des M.P. Pas de lésions	Pseudo-arthrose des mains " " poignets
DU.. Noël obs. n° 3	M	43	53	P+	?	+	+	Pas de lésions C.C.A. poignets	Crise fluxion. des mains " " poignets
IO.. André obs. n° 4	M	34	35	P (A) *	+	+	+	L.S.C. ?	Algies sacro-iliaques atypiques.
FI.. Marcel obs. n° 5	M	45	46	P (A) *	+	+	+	Pas de lésions	Douleurs vives atypiques des genoux et chevilles.
VA.. André obs. n° 6	M	15	?	P+ (A) *	+	+	+	Remaniement tête fémorale gauche Périostose du col	Algies discrètes des hanches.
GI.. Marcel obs. n° 7	M	P	?	P (A)	?	0	0	Arthrose cervic. C.C.A. discale dorsale	Douleurs cervicales Latence.

Tableau II - Nos observations d'arthropathie.



DONNEES ETIOLOGIQUES

L'individualité des arthropathies de l'hémochromatose, au moins dans leurs principaux types radiologiques (chondrocalcinose articulaire, lésion sous-chondrale), peut, nous le verrons, être affirmée, notamment sur la notion de leur fréquence. Toutefois, les éléments, qui conditionnent la survenue de ces lésions, comportent encore beaucoup d'inconnues.

A - Individualité des arthropathies

Deux constatations permettent d'éliminer une simple coïncidence entre les manifestations articulaires et l'hémochromatose, d'une part leur grande fréquence, d'autre part la comparaison avec des séries témoins.

1) La fréquence apparaît considérable à la revue des principales statistiques, du moins lorsque le bilan articulaire est systématique. Ainsi :

- SCHUMACHER (1964) étudiant 30 dossiers d'hémochromatose relève 17 arthropathies.

- SANY (1965) découvre 3 cas de chondrocalcinose, 1 cas de lésions de la plaque sous-chondrale chez 30 malades.

- DE SEZE (série 1966) retient 20 manifestations rhumatismales chez 24 sujets.

- HAMILTON (1967) explorant 32 hémochromatoses,

note 16 manifestations articulaires.

- MORLAT (1967) note 9 rhumatismes chez 16 malades.

- DORFMANN (1968), dans son étude statistique portant sur 54 sujets, décèle dans 29 cas une symptomatologie articulaire, clinique ou radiologique.

Enfin, dans nos 20 observations personnelles, 7 sujets présentaient des arthropathies rattachées à l'hémochromatose.

Cette fréquence d'environ 30 %, qui ressort de notre étude, est cependant un peu inférieure à celle qui apparaît dans l'ensemble des statistiques de la littérature (40 à 50 %). Ce fait s'explique sans doute par la nature de notre matériel d'étude (nos sujets sont des malades de Médecine interne ; la plupart des statistiques émane de Services de Rhumatologie).

2) La comparaison avec des séries-témoins :

DORFMANN, dans sa série de 54 hémochromatoses, trouve, dans 38 % des cas, les deux types radiologiques principaux et plus précisément 26 % de chondrocalcinoses articulaires, 24 % de lésions sous-chondrales, 12 % d'associations C.C.A. + I.S.C. Ces pourcentages comparés à la série témoin sont "hautement significatifs".

Il en est de même dans la série-témoin de 20 malades, que nous avons explorés, où nous n'avons retrouvé qu'un seul cas de ces lésions (une chondrocalcinose méniscale).

3) Au total, la grande fréquence des arthropathies et les conclusions "hautement significatives" de l'étude de séries

témoins, permettent d'établir de façon certaine une relation de cause à effet entre ces manifestations articulaires de l'hémochromatose.

B - Facteurs étiologiques

Nous étudierons successivement le rôle éventuel de la gravité, du type étiologique de l'hémochromatose, du type génique, l'influence du sexe et l'incidence de l'âge.

1) La gravité du tableau clinique n'apparaît pas toujours clairement dans les cas rapportés. Dans nos observations, nous avons relevé 10 formes graves : 4 d'entre elles présentaient des arthropathies hémochromatosiques, les 6 autres étaient indemnes. Soulignons que notre observation n° 1, dont la symptomatologie articulaire était sévère, concernait, en revanche, une forme relativement bénigne.

2) Le caractère idiopathique ou secondaire de la maladie semble intervenir de façon primordiale. En effet, il faut insister sur le fait qu'aucune des observations d'arthropathie ne concerne les hémochromatoses secondaires :

- SCHUMACHER, dans sa série de 30 dossiers, remarque que les 7 formes secondaires sont indemnes d'arthropathie.

- La série de DE SEZE (1966) ne comportait qu'une forme secondaire, elle aussi indemne.

- Il en est de même pour les 3 formes secondaires explorées par DU LAC (1967) et pour celles (4) étudiées par DOREMANN.

- Enfin, les manifestations articulaires rapportées par HAMILTON ne concernent que des hémochromatoses idiopathiques

Parmi nos 20 observations, les 3 formes secondaires ne présentaient pas de lésions caractéristiques mais dans l'une d'elle existait une coxarthrose manifestement banale (obs . n°8)

3) Le type génique, apprécié selon les critères définis plus haut, n'apparaît pas comme déterminant dans nos observations

En effet, parmi 12 sujets homozygotes, 5 présentaient des arthropathies, 7 en étaient indemnes. L'observation n° 7, avec rhondrocalcinose semble être une forme hétérozygote.

4) Influence du sexe : globalement, la prépondérance masculine du nombre des arthropathies hémochromatosiques paraît évidente, correspondant d'ailleurs à la prédominance de cette affection chez l'homme. Toutefois, si les observations d'hémochromatose féminine sont rares, il semble qu'elles comportent assez fréquemment une symptomatologie articulaire. Citons :

DE SEZE (1966)	: 1	observation féminine	: 1	rhumatisme
DU LAC (1967)	: 4	"	"	: 2 "
MORLAT (1968)	: 1	"	"	: 1 "
DORFMANN (1969)	: 9	"	"	: 6 "

On a donc l'impression d'une plus grande vulnérabilité de la femme pour les atteintes rhumatismales au cours de l'hémochromatose.

5) Incidence de l'âge : les principales statistiques sont assez convergentes pour situer la période d'élection

pour la survenue des arthropathies après la quatrième décade de la vie. Ainsi :

- DE SEZE (1966) découvre 20 arthropathies chez des sujets âgés de 40 à 71 ans.

- DU LAC (1967) remarque une certaine chronologie radio-clinique , d'abord symptomatologie douloureuse (entre 30 et 44 ans), ensuite chondrocalcinose articulaire (entre 40 et 47 ans), enfin lésions sous-chondrales (entre 50 et 64 ans).

- HAMILTON relève les premières manifestations articulaires toujours après 40 ans.

- L'étude statistique de DORFMANN considère 54 ans comme âge moyen des manifestations articulaires.

Enfin, chez nos 7 sujets atteints d'arthropathie, les premières manifestations sont apparues entre 35 et 53 ans.

Il paraît difficile d'établir un rapport chronologique entre le début de l'hémochromatose et les premières manifestations articulaires autant en raison de l'imprécision du début de l'hémochromatose que de l'existence des formes purement radiologiques de certaines lésions articulaires.

C - Conclusion

Les arthropathies hémochromatosiques apparaissent donc comme dûment authentifiées. Découvertes en général après la quarantaine, elles paraissent être l'apanage exclusif des formes familiales dont le type génique reste à préciser. La gravité du tableau clinique ne semble pas intervenir dans leur déterminisme

ESSAI DE SYNTHÈSE CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE

Dans ce chapitre, nous étudierons successivement et de façon volontairement séparée :

- les principaux tableaux cliniques d'arthropathies dont nous rapprocherons certaines rares manifestations extra-articulaires rhumatismales.

- Les signes radiologiques.

- Les corrélations radio-cliniques.

A - Les tableaux cliniques

Le polymorphisme des manifestations articulaires de l'hémochromatose laisse cependant la place à la description de quatre aspects symptomatiques et évolutifs principaux.

1°) - Le tableau fluxionnaire aigu :

Dans sa forme habituelle, il réalise le tableau de pseudo-goutte déjà décrit au cours de la chondrocalcinose articulaire diffuse, par MAC CARTHY en 1962.

a) Le genou, dont la symptomatologie est très évocatrice, est l'articulation touchée avec prédilection. En 12 à 48 heures et sans cause déclenchante, l'article est le siège d'un gonflement avec rougeur des téguments, hyperhémie locale et épanchement synovial. La douleur est vive entraînant une impotence fonctionnelle absolue. Il est habituel de noter une poussée fébrile à 39°.

Cet état s'amende en quelques jours, soit sous l'effet de la thérapeutique, soit même spontanément conduisant à une restitutio ad integrum de l'article.

La fréquence de cette localisation est attestée par les observations de la littérature :

- DORFMANN (1969) : 5 atteintes du genou pour 9 crises fluxionnaires.

- HAMILTON : 2 atteintes du genou

- DU LAC (1967)	}	1 atteinte
KRA (1965)		
MORLAT (1968)		
GORAN & BAUER (1966)		

b) - Cependant, la symptomatologie fluxionnaire peut toucher d'autres articulations :

- le poignet : DORFMANN relève 1 atteinte. Nos observations n° 1 et n° 3 illustrent ce tableau.

- les mains : SCHUMACHER a décrit 1 atteinte fluxionnaire de la 1ère métacarpo-phalangienne dans une de ses observations princeps.

- Plus rarement, peuvent être touchés, la cheville (DORFMANN : 2 cas) - JAFFRES-KERBRATT : 2 localisations), le coude (HAMILTON : 1 localisation), l'épaule (GORAN et BAUER : 1 cas)

c) - Les accidents aigus rachidiens :

Ils paraissent assez rares au cours de l'hémochromatose

et réaliseraient soit le torticollis aigu, soit le lumbago aigu. Le tableau est banal avec cependant deux particularités : d'une part, le début brusque, d'autre part, l'absence de causes déclenchantes précises, en particulier d'effort ou "faux mouvement".

La 1ère observation de JAFFRES et KERBRATT comporte une atteinte cervico-dorsale. L'observation n° 10 de DU LAC décrit 1 cas de lumbago.

d) - Les crises poly-articulaires aiguës d'emblée :

On assiste très rapidement au cours d'un état fébrile à des atteintes fluxionnaires de plusieurs articulations. HAMILTON cite 2 observations : l'une avec atteinte d'un genou et d'un coude accompagnée d'hyperthermie, l'autre associant une triple localisation aux mains, aux genoux et aux chevilles.

JAFFRES et KERBRATT ont vu un de leur malade âgé de 57 ans, porteur d'une chondrocalcinose articulaire diffuse, présenter simultanément une crise fluxionnaire des genoux, des chevilles et des poignets, régressant sous corticothérapie.

DU LAC rapporte l'observation d'un homme de 44 ans, entré porteur d'algies articulaires généralisées et fluxionnaires dans un tableau d'hyperthermie à 40°. L'amélioration a été obtenue par les salicylés.

e) - Evolution

Elle se fait habituellement par crises successives, se répétant à intervalles variables de quelques semaines, à plusieurs années, atteignant parfois d'autres articulations ou récidivant

là où a eu lieu la première atteinte, sans habituellement laisser de séquelle.

HAMILTON rapporte l'observation d'un homme, qui en 17 années, a présenté plusieurs poussées touchant successivement le coude, les genoux, la main gauche, avec guérison.

JAFFRES et KERBRATT, dans leur observation n° 2, assistent, chez un sujet de 54 ans, à une hydarthrose aiguë des genoux inaugurale puis à des cervico-dorsalgies ; enfin, à une crise fluxionnaire de la cheville et à la récurrence de l'hydarthrose du genou droit.

f) - La fréquence des manifestations aiguës

Elle est notable puisque :

- HAMILTON la rencontre dans 8 cas sur 16 arthropathies
- DU LAC " " " 5 " " 9 "
- DE SEZE (1966) relève 26 manifestations aiguës sur 42 manifestations cliniques.
- Parmi nos 7 arthropathies, 2 sujets (soit 5 localisations) présentaient ce type symptomatique.

On peut donc considérer ces manifestations fluxionnaires comme fréquentes. Elles doivent toujours, au cours d'une hémochromatose, faire évoquer la pseudo-goutte.

2°) - Tableau de rhumatisme inflammatoire chronique ou chronique :

a) - L'arthropathie inflammatoire des mains, avec atteinte élektive des 2ème et 3ème métacarpo-phalangiennes et

des inter-phalangiennes proximales, est très caractéristique.

L'affection est marquée par des algies de ces articles allant des simples paresthésies avec engourdissement et impression de tension aux douleurs vives, lancinantes, habituellement à prédominance nocturne et durant plusieurs heures dans la matinée.

L'examen clinique note souvent un aspect empâté des doigts, parfois avec petites rougeurs locales et légère élévation de la température cutanée. Il existe une limitation discrète des mouvements des doigts.

L'évolution se fait par poussées durant plusieurs jours ou plusieurs semaines avec rémissions plus ou moins complètes pendant lesquelles les signes objectifs locaux restent très minimes ou même disparaissent.

L'atteinte des mains parait la plus constante dans ces formes inflammatoires. Elle est à l'origine des premières descriptions de SCHUMACHER. HAMILTON la rencontre chez 15 malades sur 16, dont 5 avec atteinte exclusive de la main et 10 associées à d'autres atteintes. DORFMANN, sur 57 localisations de type inflammatoire, relève 11 fois l'atteinte des métacarpo-phalangiennes proximales et 5 fois celle des inter-phalangiennes proximales.

Notre observation n° 1 comportait cette symptomatologie dans l'année qui a précédé l'hospitalisation.

b) - L'atteinte inflammatoire des hanches doit être connue pour éviter certaines erreurs diagnostiques.

SCHUMACHER décrit dans sa 1ère observation une atteinte

coxo-fémorale apparue après plusieurs années de rhumatisme.

HAMILTON rapporte 2 observations où d'autres atteintes articulaires coexistent avec cette localisation.

DELBARRE (1966) observe l'atteinte successive des hanches, chez une femme de 56 ans, qui avait présenté une atteinte des métacarpo-phalangiennes qui fut considérée quelques années plus tard comme une polyarthrite chronique rhumatoïde.

FRANÇON cite une observation du Pr. Eric MARTIN associant arthropathie des hanches tibio-tarsiennes et sous-astragaliennes, elle aussi considérée un temps comme une P.C.R.

L'incidence de cette localisation inflammatoire coxo-fémorale ne paraît pas fréquente cependant à DORFMANN, qui ne la relève que 2 fois sur 57 manifestations inflammatoires.

c) - Parmi les autres localisations inflammatoires, il faut signaler :

- le poignet :	4	localisations	sur 57	pour DORFMANN
- le coude :	4	"	"	"
- l'épaule :	5	"	"	"
- le genou :	6	"	"	"
	(9	"	"	"
- la cheville :	(			
	(1	"		rapportée par KRA.

On peut donc retenir que la symptomatologie inflammatoire intéresse généralement les mains, d'ailleurs souvent à la période de début, mais les autres articles peuvent aussi présenter le même type de manifestations, parfois même de façon isolée.

3°) - Tableau de rhumatisme d'allure mécanique

Les douleurs ont des caractères tout à fait différents. Elles apparaissent déclenchées par le dérouillage matinal, durant quelques minutes. Elles sont essentiellement favorisées par l'appui ou la marche pour les membres inférieurs, la prolongation et la répétition des mouvements pour les autres articles. Il s'agit donc de manifestations évoquant l'arthrose, à laquelle elles sont souvent rattachées.

a) - L'atteinte des coxo-fémorales fait tout spécialement évoquer ce dernier diagnostic. Les douleurs apparaissent après une marche plus ou moins prolongée, sont calmées par le repos. L'examen ne note pas de modifications objectives de la hanche ; en revanche, la limitation des mouvements est particulièrement nette et comparable à celle de la coxarthrose.

La fréquence de la coxopathie hémochromatosique est pour DOREMANN de 7 localisations sur 12 rhumatismes pseudo-arthrosiques.

DELBARRE (1964) rapporte le cas d'une coxopathie droite puis gauche, qui a conduit à une intervention chirurgicale.

FRANÇON relate 2 observations chez deux femmes de la soixantaine, l'une porteuse de coxopathie double, dans un tableau étiqueté poly-arthrose, l'autre de pseudo-coxarthrose unilatérale régressive.

Enfin, notre observation n° 1 a été longtemps considérée comme une coxarthrose primitive banale.

b) - D'autres articulations peuvent aussi être le siège de phénomènes pseudo-arthrosiques.

L'atteinte des genoux est rapportée par DU LAC chez 3 malades. Plusieurs auteurs décrivent ce type rhumatismal aux mains, aux chevilles et même au rachis (FRANCON).

Rappelons que notre observation n° 2 se présentait comme une arthrose banale des mains et poignets, à la cinquantaine.

Ce tableau pseudo-arthrosique survenant chez des sujets d'âge mûr, pourrait prêter à discussion avec l'arthrose banale, mais nous verrons que la radiologie lui confère une individualité.

4°) - Les douleurs articulaires isolées

Elles sont fréquentes, de localisations multiples, apparaissant généralement sans cause déclenchante. Il n'y a pas de signe objectif. Elles peuvent être limitées à une seule jointure ou bien toucher plusieurs articulations comme ce cas décrit par DU LAC avec algies des épaules, poignets, mains et genoux.

On peut objecter que le rattachement de ces phénomènes purement algiques à l'hémochromatose est discutable, notamment pour l'épaule. Cette localisation est le siège de phénomènes douloureux d'un même ordre de fréquence chez des sujets atteints d'hémochromatose et chez des sujets-témoins, (DORFLAND 1969). Notre observation n° 16 n'a pas été retenue pour cette raison. Par ailleurs, l'ostéoporose infra-radiologique peut parfois prêter à discussion.

Cependant, des observations indiscutables, celles de KRA, de JAFFRES et KERBRANT, ont débuté par des douleurs isolées avant que ne s'installent des altérations cliniques et radiologiques caractéristiques. Notre observation n° 5 est peut-être à rapprocher de ces faits.

5°) - Association et alternance des divers types cliniques

Les 4 tableaux, qui viennent d'être décrits, loin d'être exclusifs l'un de l'autre, bien souvent coexistent dans le temps ou alternent au cours de l'évolution de la maladie.

Ainsi, DU LAC rapporte le cas d'une femme de 32 ans, qui a présenté un rhumatisme d'allure inflammatoire, puis de type pseudo-arthrosique.

KRA a noté, chez un homme de 55 ans, d'abord une atteinte inflammatoire des mains puis un accès fluxionnaire d'un genou. SCHUMACHER, dans sa 1ère observation voit se greffer un accès fluxionnaire d' l'index sur un rhumatisme inflammatoire des mains.

Notre observation n° 1 a comporté successivement un tableau de pseudo-coxarthrose, un rhumatisme inflammatoire des mains et un accès fluxionnaire d'un poignet.

6°) - Certaines manifestations rhumatismales para-articulaires sont à rapprocher de ces tableaux.

La maladie de Dupuytren a été décrite dans quelques cas.

- SCHUMACHER en relève 2 cas coexistant avec des arthropathies.

- MORLAT l'a retrouvée 3 fois dans 18 observations, associée ou non à des arthropathies.

Un cas de teno-synovite a été décrit par DESTAYES (1969).

Ces faits, s'ils doivent être signalés, ne peuvent pas actuellement être rattachés de façon certaine à l'hémochromatose.

7°) - En conclusion, de ce chapitre clinique, il faut retenir essentiellement les 4 aspects cliniques principaux que nous avons décrits. Bien qu'ils ne se présentent que sous des formes banales, leur survenue dans un tableau d'hémochromatose devra faire rechercher les lésions radiologiques qui elles ont une individualité certaine.

B - Signes radiologiques

Deux aspects radiologiques sont actuellement bien caractérisés, à savoir la chondrocalcinose articulaire et les lésions de la plaque sous-chondrale. D'autres lésions radiologiques plus inconstantes seront brièvement précisées ensuite.

1°) - La chondrocalcinose articulaire

a) Individualisé par RAVAUULT en France, ZITMAN et SITAJ à l'étranger, il y a une dizaine d'années, cet aspect radiologique traduit une calcification du cartilage articulaire qui apparaît opaque sur les clichés. Cette lésion est loin d'être banale comme en attestent les travaux de

- MAC CARTHY, qui la rencontre dans 5,6 % des cas à la nécropsie de 250 cadavres ;

- SANY, qui n'en retrouve que 14 cas à l'examen de 1759 dossiers radiologiques ;

- SHULTE, qui dans une statistique portant sur 11 468 observations en estime la fréquence à 0,3 %.

L'existence de chondrocalcinose au cours de l'hémochromatose a été notée d'abord par DE SEEE puis DELBARRE en 1964, dans les travaux de SANY et MIROUZE en 1965 et dans les deux belles observations rapportées par JAFFRES et KERBRATT. Les nombreuses séries publiées ensuite en comportent toutes plusieurs cas.

b) La chondrocalcinose articulaire peut intéresser toutes les articulations, mais se présente différemment selon qu'il s'agit d'un cartilage d'encroûtement ou d'un fibro-cartilage.

- Au niveau des cartilages d'encroûtement, elle forme un liseré fin, dense, comme tracé au crayon gras, qui va mouler les condyles fémoraux, la tête fémorale ou la tête humérale.

- A la symphyse pubienne, le fibro-cartilage calcifié a l'aspect d'une opacité médiane, verticale plus ou moins losangique.

- Au carpe, le ligament triangulaire calcifié forme soit un fin liseré sous la tête cubitale, soit une petite masse opaque à bords flous.

- Les ménisques du genou, électivement atteints, se présentent comme une opacité linéaire soulignant les contours du ménisque ou bien comme une opacité dense n'occupant qu'une partie du fibro-cartilage.

- Au rachis, deux aspects :

. sur le pourtour des plateaux supérieurs et inférieurs des corps vertébraux, la chondrocalcinose réalise une image parallèle à leur surface puis légèrement oblique ;

. au sein des couches lamellaires de l'appareil discal, elles forment à la périphérie des ombres en bandes hétérogènes. L'ombre discale reste habituellement séparée des corps vertébraux par une zone claire.

- De ces aspects de calcification du cartilage, on rapproche les calcifications extra-cartilagineuses articulaires et péri-articulaires. On a décrit à l'épaule outre la calcification du sus-épineux assez rare, un aspect nuageux étendu sous-acromial ou inter-acromio-huméral.

La topographie de la chondrocalcinose est ubiquitaire avec cependant quelques articles électivement touchés, comme le montre notre tableau n° III, qui récapitule 140 localisations. Par ordre de fréquence décroissante, on note l'atteinte du genou (47 fois), du carpe (29), de la hanche (21) de l'épaule (14) de la symphyse pubienne (12), du rachis (3).

Dans nos observations, la chondrocalcinose a été relevée aux poignets, (obs. n° 1 et 3), aux métacarpo-phalangiennes (obs. n° 1 et 2), au rachis (obs. n° 7).

2°) - Les aspects de lésions de la plaque sous-chondrale

a) Parallèlement aux descriptions de la chondrocalcinose articulaire, et dans les mêmes observations, les images de

lésions osseuses de la plaque sous-chondrale, ont été d'abord décrites en 1964 par SCHUMACHER, DE SEZE, DELBARRE. Leur individualisation radiologique et leur rapport avec l'hémochromatose ont été par la suite abondamment confirmés, notamment par les séries de DE SEZE (1964, 1966) en France, par HAMILTON (1967), à l'étranger.

Ces lésions osseuses sous-chondrales réalisent une condensation, avec épaissement de l'os adjacent à la plaque du cartilage articulaire. Cette condensation est assez spéciale en ce qu'elle est irrégulière, remaniée par une décalcification micro-géodique donnant à la lésion une tonalité un peu floue. L'os immédiatement sous-jacent à la plaque osseuse sous-chondrale est parfois lui aussi remanié par des images micro-kystiques.

A ces aspects s'associe souvent un pincement articulaire irrégulier, traduisant la participation du cartilage au processus pathologique et des érosions de la surface articulaire. Les déformations de la jointure sont très modérées. L'ostéophytose reste toujours discrète.

b) La topographie des lésions de la plaque sous-chondrale est schématisée dans le tableau no IV qui groupe 86 localisations.

Les métacarpo-phalangiennes sont touchées de façon prépondérante (35 localisations) et surtout les 2ème et 3ème jointures. Les inter-phalangiennes proximales sont moins fréquemment atteintes (11 localisations).

A la coxo-fémorale, cette lésion est également fréquente (12 localisations). Précisons que, comme dans notre observation n° 1, la totalité des surfaces articulaires est intéressée et qu'elle s'associe à un pincement global de l'interligne articulaire.

L'atteinte du genou est notée 7 fois, celle de l'épaule 7 fois, celle du coude 7 fois, celle du carpe 5 fois.

L'atteinte des articulations sacro-iliaques n'a pas été rapportée à ce jour ~~mais~~ notre observation n° 4 semble présenter une localisation de ce type.

c) En résumé, les lésions de la plaque sous-chondrale peuvent se rencontrer au niveau de la plupart des articulations mais jamais de façon aussi caractéristique et fréquente qu'aux métacarpo-phalangiennes. Il faut insister sur deux éléments négatifs, qui les font reconnaître, d'une part l'absence de déminéralisation en bandes des métaphyses, d'autre part, l'extrême discrétion de l'ostéophytose.

3°) - Les autres lésions radiologiques

Nous décrirons 4 types de lésions, rapportées par quelques auteurs, mais dont le rattachement à l'hémochromatose est encore aléatoire..

a) L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.

La première observation est celle de JAFFRES et LAUNAY (1966), qui décrivent au niveau des deux têtes fémorales, des images de densification et de décalcification en "carte de

géographie" associées à des modifications de la sphéricité de la tête. Le deuxième cas cité dans la statistique de DORFLANN (1969) est du même type.

b) Un cas d'ostéonécrose aseptique de la tête humérale rapporté par DESHAYES (1969) est à rapprocher de ces faits.

c) Les remaniements osseux de la tête fémorale.

Quelques observations sont rapportées dans la littérature, 2 par DE SEZE (1966), 1 par DELBARRE, 1 par SENRE, SIMON et MIROUZE, 1 par MORLAT. Ces cas associent radiologiquement un processus de décalcification géodique sous-chondrale des têtes fémorales avec discrète condensation du sourcil cotyloïdien, mais sans ostéophytose, ni pincement articulaire.

Notre observation n° 6 peut être rapprochée de ces aspects radiologiques.

d) Les altérations périostées

NICOLINO et LUCCIANI (1967) ont trouvé sur une série de 7 malades 2 aspects radiologiques originaux du périoste.

- Le premier consiste en l'opacification périostée en liséré diaphyso-métaphysaire parallèle à la surface de l'os (1 cas).

- Le second est représenté par une périostose diaphysaire siégeant au niveau des fémurs ou de l'avant-bras (dans 5 observations).

Dans sa série, DORFLANN retient 1 cas de périostose engainante. DESHAYES (1969) décrit 1 cas de périostose fémorale.

C - Corrélations radio-cliniques

Dans la description des tableaux cliniques comme dans celle des symptômes radiologiques, nous avons généralement évité d'établir une relation entre ces deux ordres de manifestations, tant il est vrai que habituellement la chondrocalcinose articulaire et les lésions de la plaque sous-chondrale sont susceptibles d'avoir une traduction clinique variée et similaire.

Le tableau n° IV résumant les principales observations détaillées de la littérature permet d'établir un ordre de fréquence des symptômes cliniques dans la chondrocalcinose et les lésions de la plaque sous-chondrale.

Ainsi, on constate que les crises fluxionnaires sont plutôt l'apanage des chondrocalcinoses ; les tableaux inflammatoires et pseudo-arthrosiques se rencontrent plus volontiers dans les lésions de la plaque sous-chondrale ; les cas de lésions radiologiques cliniquement latentes sont d'une grande fréquence.

D - Conclusion

Pour résumer la symptomatologie radio-clinique, il paraît donc établi que les deux types de lésions radiologiques principaux (C.C.A. et L.S.C.) sont en rapport avec l'hémochromatose ; les autres manifestations radiologiques demeurent encore incertaines. La symptomatologie clinique semble se limiter aux 4 tableaux fluxionnaire, inflammatoire, pseudo-arthrosique et algique simple et dans un 5ème cas fréquent, rester totalement latente.

Auteurs	Nbre de sujets avec C.C.A.	Nombre de localisations									Nbre total de localisations
		Epaule	Coude	Carpe	Métacarpo- phalang.	Inter-phal. proximales	Hanche	Genou	Symphyse	Rachis	
Schumacker 1964	1							1			1
Delbarre 1964.1966	3			2				4			6
Jaffres- Berbratt 1965.	2	4					4	4	2		14
Sany, Serre, Simon 1965	2			4				4			8
De Seze 1966	7	1	1	3	1		5		1		12
Göran & Bauer 1966	1	2		2			2	2	1	1	10
Varembourg 1966	1							2			2
Dulac & Deuil 1967	4	2		4			2	8	1	1	18
Hamilton 1967	10	3	3	7	4		6	11	6		40
Morlat 1967	1							1			1
Dorfmann 1968	6	2		3	1		2	10	1		19
Obs. pers.	4			4	4					1	9
Total	43	14	4	29	10	0	21	47	12	3	140

Tableau III . Principales localisations de la
C.C.A.

Auteurs	Nbre de sujets avec L.S.C.	Nbre de localisations								Nbre total de localisations.
		Epaule	Coude	Carpe	Métacarpo- phalangienner	Inter-phal. proximales	Hanche	Cercu	Cheville	
Schumacher 1964	2					4	1			5
Kra 1965	1		2		2		2		1	7
Delbarre 1964-1966	2					1	1			2
Sany, Serre, Simon, 1965-1966	2				3					3
De Seze 1966	11	2		1	8		5	6		22
Warembourg 1967	1				2					2
Morlat 1967	6	1	1	4	10	4			1	21
Dorfmann 1968	22	4	4		10	2	1	1		22
Obs. pers.	1						2			2
<u>Total</u>	48	7	7	5	35	11	12	7	2	86

Tableau IV - Principales localisations des L.S.C.

Auteurs	Nb de localisat. de C.C.A.	Fréquence des types cliniques				Nb de localisat. de L.S.C.	Fréquence des types cliniques			
		Accès fluxion.	Rhumatisme inflammat.	Rhumatisme mécanique	Forme latente		Accès fluxion.	Rhumatisme inflammat.	Rhumatisme mécanique	Forme latente
Schumacher 1964	1				1	19		19		
Delbarre 1964-1966	5				5	4		4		
Jaffres & Kerbratt 1965	12	6			6					
Sany 1965	4		2		2	2				2
De Seze 1966	13	5	2	1	5	17	1	5	7	4
Morlat 1967	2				2	20			15	5
Dorfmann 1968	15	1	2	2	10	15		5	2	8
Obs. pers.	9	3	2	2	2	2			2	
<u>Total</u>	61	15	8	5	33	79	1	33	26	19

Tableau V - Corrélations radio-cliniques.

VALEUR DES EXAMENS BIOLOGIQUES ET INTERPRET DE LA BIOPSIE ARTICULAIRE

Nous verrons successivement les renseignements apportés par certains examens biologiques sanguins et par l'exploration articulaire.

1°) - Examens biologiques dans le sang :

Ils comportent des examens de routine et des recherches plus spécifiques dans le domaine rhumatismal.

a) La numération formule sanguine, la vitesse de sédimentation, l'électrophorèse, pratiquées dans la plupart des observations, apportent peu d'éléments intéressants.

- Dans les accès fluxionnaires et dans les rhumatismes inflammatoires, on observe généralement une accélération de la V.S. et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. A noter cependant que HAMILTON a décrit une forme poly-articulaire fluxionnaire avec V.S. à 30 mm à la 1ère heure.

- Les perturbations électrophorétiques comportent dans ces mêmes tableaux, une élévation des alpha 2 globulines, fait habituel des rhumatismes inflammatoires. Il s'y associe des modifications inconstantes de bêta et gammaglobulines en rapport vraisemblablement avec la cirrhose.

b) Les examens spécifiques à orientation rhumatologique sont utiles dans la mesure où ils apportent des éléments négatifs

- Les tests au Latex et la réaction de Waàler-Rose font partie du bilan de la plupart des séries de DE SEZE, DU LAC et DEUIL, HAMILTON. Elles sont bien sûr toujours négatives.

- Le bilan phospho-calciqne est normal dans les quelques observations où il a été étudié, excepté dans celles qui comportaient une ostéoporose majeure (JAFRES et KERBRATT).

- Les recherches de cellules L.E. (DE SEZE, 1966, DU LAC) sont elles aussi régulièrement négatives.

- Le dosage de l'uricémie souvent effectué, notamment dans les crises de pseudo-goutte, donne toujours des chiffres normaux. Notons qu'une hyperuricémie ne serait d'ailleurs faire éliminer formellement la pseudo-goutte.

- La recherche d'une alcaptonurie, très rarement pratiquée, s'est révélée chaque fois négative.

2°) - Examen du liquide articulaire et biopsie de synoviale

- a) Le liquide articulaire peut être étudié notamment d'un point de vue cytologique et cristallographique.

- La cytologie du liquide comporte généralement, en cas de crise aiguë de pseudo-goutte, une hyperleucocytose à polynucléaires non altérés (5 000 à 40 000 éléments). Il n'a jamais été trouvé de ragocytes.

- La recherche de micro-cristaux pratiquée, après centrifugation de quelques millilitres de liquide, à l'examen au microscope ordinaire ou en contraste de phase, permet généralement l'identification de micro-cristaux de pyro-phosphate

de calcium. Ces cristaux, faciles à reconnaître, dans leur forme tri-clinique (bâtonnets de 2 à 20 microns parallélépipédiques à bouts carrés), doivent, dans leur forme mono-clinique, être différenciés des cristaux d'acide urique, par des techniques spéciales, (épreuves de solubilité, microscope polarisant).

- L'examen du liquide permet donc d'affirmer la crise de pseudo-goutte, sans préjuger de son étiologie.

b) La biopsie de synoviale, de pratique récente et d'une innocuité certaine, de technique simple, est réalisée au genou avec le trocard de Polley et Bickel. Elle permet le prélèvement d'un fragment de synoviale en vue d'une étude histologique. Les lésions de "synovite chronique hyperplasique, hémossidérinique", affirmant l'hémochromatose, éliminent de ce fait certaines entités rhumatismales qui comportent des lésions particulières de la synoviale, (poly-arthrite chronique rhumatoïde, arthrites infectieuses).

3°) - Conclusion

Les arthropathies de l'hémochromatose apparaissent donc avec un tableau biologique banal ; cependant, la négativité de certaines réactions spécifiques doit les faire évoquer. En cas de pseudo-goutte, l'examen cristallographique du liquide rend ce diagnostic très vraisemblable. Dans tous les aspects cliniques, la biopsie de synoviale, permettant d'objectiver des lésions histologiques caractéristiques, fait exclure la plupart des entités rhumatismales connues et autorise le rattachement du rhumatisme à l'hémochromatose.

PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

Il est remarquable que la plupart des observations de la littérature relatent des manifestations ostéo-articulaires, qui sont d'abord étiquetées "forme atypique d'une entité rhumatismale", pour être secondairement reconnues comme arthropathies hémochromatosiques.

Nous verrons d'abord, dans les principaux tableaux cliniques que revêtent ces arthropathies, quelles sont les nuances sémiologiques et radiologiques qui permettent de les reconnaître. Nous citerons brièvement ensuite les principales et très rares maladies métaboliques susceptibles de se présenter sous un aspect radio-clinique très proche de celles-ci.

1°) - Les erreurs de diagnostic courantes

Les quatre principaux aspects cliniques peuvent chacun faire évoquer plusieurs diagnostics.

a) Le tableau de rhumatisme inflammatoire fait discuter la poly-arthrite chronique rhumatoïde et un syndrome paranoïde.

- La poly-arthrite chronique rhumatismale est surtout évoquée dans les atteintes des poignets, mains, en particulier métacarpo-phalangiennes 2 et 3, avec évolution par poussées. Cependant, la survenue dans le sexe masculin, la négativité au test au latex et de la réaction de Waelch-Rose

- 72 -

l'évolution longue mais peu invalidante, vont déjà contre cette hypothèse. Enfin, l'aspect radiologique dans l'hémochromatose est bien particulier, soit qu'il comporte des lésions de chondrocalcinose, qui ne prêtent pas à discussion, soit qu'il se traduise par des lésions de la plaque sous-chondrale. Ce dernier aspect ne montre jamais de géodes marginales comme dans la poly-arthrite mais des érosions de la surface articulaire ou des micro-géodes dans toute la zone ostéo-condensée et l'os sous-jacent; de plus, les déformations sont discrètes n'aboutissant jamais aux subluxations des doigts "en coup de vent".

- Le syndrome rhumatismal parancoplasique doit aussi être évoqué chez ces sujets d'âge mûr, dont la maladie se peut favoriser le greffe de certains cancers; mais ici, le rhumatisme évolue d'une seule traite parallèlement au développement de la tumeur, disparaissant à l'ablation de celle-ci. Cependant au plan radiologique, les lésions ostéopériostées paraissent comparables dans les deux cas. De toute façon, en définitive, l'on admettra le diagnostic de rhumatisme hémochromatosique seulement après élimination formelle du cancer.

b) Le tableau de rhumatisme mécanique, pseudoarthrosique est très proche cliniquement du rhumatisme dégénératif et spécialement aux mains et à la hanche.

- Aux mains, la localisation aux 2ème et 3ème métacarpo-phalangiennes va, en principe, contre le diagnostic d'arthrose ; les travaux de Lawrence (1958) ne relèvent, en effet

cette localisation dans l'arthrose que chez 16 malades sur 173 : l'atteinte des inter-phalangiennes distales était plus habituelle associée aux nodosités d'Heberden. Par ailleurs, l'aspect radiologique de l'arthrose comporte habituellement des réactions ostéophytiques importantes et un aspect homogène de l'ostéo-condensation sous-chondrale.

- A la hanche, le diagnostic de coxarthrose primitive a été établi de façon quasi-constante, au moins au début, par la plupart des auteurs. Notre malade (obs. n° 1) a été étiqueté de cette façon.

Si l'allure clinique est habituellement superposée dans les deux affections, la radiographie elle, est très particulière dans les deux types radiologiques (chondrocalcinose et lésions sous-chondrales) responsables du tableau dans l'hémochromatose. Rappelons que le pincement articulaire est global, circonscritiel, à une période précoce de la maladie et non pas, comme dans la coxarthrose, bien localisé à une zone précise de l'interligne. De plus, les réactions ostéophytiques à type de seuil, d'avant-toit, de double-fond, sont pratiquement inexistantes dans l'hémochromatose.

c) Les crises fluxionnaires, quand elles sont localisées, font évoquer diverses étiologies.

- Une arthrite aiguë, mais l'évolution ici habituellement spontanément curable, l'absence de contexte infectieux et les explorations articulaires font rapidement éliminer cette hypothèse.

- La crise de goutte est toujours évoquée, mais l'uricémie normale, l'inefficacité de la Colchicine et éventuellement la découverte dans le liquide articulaire de cristaux de pyro-phosphate de calcium, font rejeter ce diagnostic.

- Le seul vrai problème est celui des crises de pseudo-goutte au cours des chondrocalcinoses articulaires relevant d'affections autres que l'hémochromatose en particulier diabète, hyperparathyroïdie. Les bilans glucidiques et phosphocalciques apporteront des éléments complémentaires.

d) Les arthralgies isolées font toujours discuter l'ostéoporose et parfois les arthropathies diabétiques.

- L'ostéoporose infra-radiologique peut, dans tous les cas, être incriminée. C'est l'évolution radiologique des lésions vers la chondrocalcinose ou les lésions sous-chondrales qui permettra le rattachement des douleurs à l'hémochromatose.

- Les arthropathies diabétiques, à un stade infra-radiologique, pourraient dans les algies du pied être mises en cause s'il existait de petits troubles neurologiques.

2°) - Certains aspects radiologiques peuvent faire discuter quelques affections métaboliques très rares si l'on méconnaît le contexte clinique. Nous citerons :

- l'hyperparathyroïdie, qui, à son tableau osseux et rénal, a vu s'ajouter récemment (RYCKENWAERT 1966) la description d'une symptomatologie radiologique articulaire superposable à celle de l'hémochromatose.

- La maladie de Wilson dont le tableau neurologique et hépatique s'est enrichi de manifestations articulaires du même type (BOULEN, 1963).

- L'ochronose, qui, outre ses manifestations viscérales et l'alcaptonurie, comporte des manifestations pseudo-arthrosiques des genoux, épaules, et hanches, des calcifications articulaires et para-articulaires.

- Enfin, la chondrocalcinose articulaire diffuse idiopathique, entité assez rare, dont la symptomatologie clinique est superposable à celle de l'hémochromatose, peut poser des problèmes.

3°) - Conclusion

Il paraît donc évident que le polymorphisme clinique des arthropathies de l'hémochromatose conduit à de nombreux diagnostics erronés. Il est cependant facile, maintenant que la fréquence de ces arthropathies est établie, de ne pas les méconnaître. Devant les atypies de certains tableaux biologiques et radiologiques de certaines entités rhumatismales, il devrait être de règle de les évoquer systématiquement, chaque fois qu'un rhumatisme s'installe dans un tableau d'hémochromatose.

Si les formes latentes découvertes à l'examen radiologique systématique s'accommodent de l'abstention thérapeutique, les manifestations articulaires cliniques, qu'elles soient fluxionnaires, rhumatismales ou pseudo-arthrosiques, soulèvent de difficiles problèmes dans la conduite du traitement.

Nous verrons successivement le rôle du traitement déplétif et la valeur des diverses prescriptions courantes en rhumatologie.

1°) - Rôle de la thérapeutique déplétive

A priori, l'effet des saignées et du Desféral, s'il influence favorablement certaines atteintes viscérales, de l'hémochromatose (le diabète, les fonctions hépatiques, l'insuffisance cardiaque), donne en revanche des résultats décevants dans le traitement des arthropathies.

En effet, la plupart des manifestations osteo-articulaires rapportées dans la littérature, concernent des hémochromatoses connues, donc traitées. Ainsi :

- HAMILTON voit apparaître 8 rhumatismes chez des sujets traités depuis quelques années.

- MORLAT sur 8 arthropathies, en voit 3 survenir

10
sous saignées, 3 s'aggraver à la radio, 2 non modifiées.

- 2 de nos malades ont vu s'installer des manifestations rhumatismales au décours de traitements déplétifs intensifs. L'un (obs. n° 5) a présenté des gonalgies vives, qui ont d'ailleurs cessé à la suppression des saignées ; l'autre (obs. n° 16), après quelques mois de traitement, présentait des arthralgies des épaules.

- MIROUZE, qui rapporte 3 observations de type rhumatismal inflammatoire, pense qu'il faut attribuer ces manifestations à la mobilisation rapide et importante du fer stocké dans l'organisme.

Il faut cependant émettre quelques réserves sur l'appréciation péjorative du traitement déplétif dans les arthropathies.

- MORLAT rapporte 1 cas d'amélioration patente.

- Dans notre observation, n° 1, une pseudo-coxarthrose évoluant depuis plusieurs années et très invalidante, non influencée par les anti-inflammatoires, a vu, pendant 4 mois et sous l'effet exclusif des saignées et du Desféral, son état s'améliorer de façon spectaculaire avec récupération d'un bon périmètre de marche.

2°) - Valeur des traitements rhumatologiques habituels

La fréquence des aspects cliniques trompeurs a amené des prescriptions thérapeutiques variées y compris chirurgicales.

a) Anti-inflammatoires et antalgiques : l'utilisation

des Corticoïdes et de la Phénylbutazone paraît logique si l'on assimile la physio-pathogénie des crises articulaires à celle de la chondrocalcinose articulaire (action phlogogène des cristaux de pyrophosphate de calcium).

Il faut reconnaître cependant que la plupart des observations rapportées, dans lesquelles ces drogues furent prescrites, donnent des résultats assez divergents. De toute façon, chez ces sujets diabétiques potentiels et rhumatisants au long cours, la prudence commande de n'utiliser la corticothérapie qu'avec une grande circonspection.

L'effet des antalgiques, et en particulier de l'acide acétylsalicylique, n'est pas toujours probant. La Colchicine utilisée dans les crises de pseudo-goutte donne de même des résultats discordants .

b) Les traitements locaux :

Les injections intra-articulaires de Corticoïdes (dans les conditions d'asepsie requise) paraissent apporter des améliorations.

La ponction articulaire simple, dans les poussées d'hydarthrose, pourrait être utile comme le suggère une observation de ALOR (1968). Par ce moyen, il obtient la sédation spectaculaire d'un accès fluxionnaire du genou en rapport avec une chondrocalcinose (d'ailleurs chez un goutteux).

c) Certains auteurs ont eu recours à la chirurgie dans les coxopathies avec des résultats variables, (DELBARRE, HAMILTON).

4) Il va de soi que la kinésithérapie garde les mêmes indications que dans les rhumatismes au long cours.

Des cures thermales ont été prescrites par certains auteurs (FRANÇON).

3°) - En conclusion

Des constatations précédentes, retenons l'inefficacité habituelle du traitement déplétif dans les arthroses et peut-être même dans quelques cas son rôle déclenchant pour certaines manifestations articulaires. Insistons sur l'importance qu'il y a à réserver les thérapeutiques majeures (Corticoïdes notamment) aux formes aiguës et sur la nécessité de se contenter, dans les formes bénignes, de médications peu agressives et de rééducation.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES LÉSIONS ARTICULAIRES

Bien que les documents anatomiques soient encore rares, ils permettent cependant de donner un aperçu macroscopique, histologique et histochimique des lésions.

Nous étudierons successivement ces trois aspects, avant d'ébaucher une comparaison avec les tissus articulaires d'hémochromatose et les lésions de chondrocalcinose d'autre origine.

A - Etude macroscopique

1°) - Deux observations avec chondrocalcinose sont décrites dans la littérature.

- L'une est rapportée par HAMILTON chez un sujet porteur d'une chondrocalcinose articulaire généralisée. Il note au niveau des surfaces articulaires du genou (condyles fémoraux, plateaux tibiaux, rotules) des "dépôts cristallins blanchâtres". Leur siège correspond aux érosions visibles à la radio ; les ménisques sont aplatis et présentent une couche épaisse de "matériel blanchâtre cristallin". La tête humérale est le siège de dépôts identiques à sa périphérie, débordant sur la capsule articulaire. Les surfaces articulaires d'une articulation-chalazienne sont elles aussi incrustées à leur partie centrale, d'un

dépôt blanchâtre associé à des érosions du cartilage.

- La seconde observation est celle de BAUER, qui lors d'une arthrotomie d'un genou avec chondrocalcinose méniscale, relève l'existence d'"incrustations blanchâtres des surfaces articulaires, mais une synoviale d'aspect normal."

2°) - Dans notre observation n° 1, l'aspect de lésions sous-chondrales de la coxo-fémorale, correspondait à une "vaste ulcération brunâtre" de la tête (fig. 3 bis), et du cotyle, sans réaction ostéophytique.

3°) - Il convient de noter qu'au niveau du genou gauche, chez le même sujet, le ménisque et les surfaces articulaires, radiologiquement indemnes, étaient d'aspect normal.

B - Etude histologique

Nous étudierons d'abord les lésions de la synoviale et ensuite celles du cartilage et de l'os articulaire.

1°) - Lésions de la synoviale : les 12 biopsies retrouvées dans la littérature et les 3 prélèvements de notre série (obs.n° et n° 6) permettent de décrire ces lésions.

C'est l'aspect de "synovite chronique hyperplasique, hémossidérinique" qui est habituellement rencontré, (SCHUMACHER, DE SMET, DELBÈRE). La synoviale repose sur une capsule scléreuse. Le tissu conjonctif sous-mésothélial est épaissi par une fibrose plus ou moins dense. La séreuse articulaire dessine des végétations tapissées d'un revêtement synovioblastique généralement

pluri-stratifié. Les dépôts ferrugineux, mis en évidence par la technique de Perls, siègent à la fois dans la couche superficielle des synovio-blastes (SCHULACHER) et dans le tissu conjonctif sous-mésothélial (DE SEZE, 1966, notre obs. n° 1), voir fig.

De façon plus rare, la synoviale présente seulement des lésions de sclérose et l'on ne peut mettre en évidence le pigment ferrugineux, par la technique de Perls, (HAMILTON : dans un prélèvement de chondrocalcinose après saignées - notre observation n° 6 : après saignées).

Des dépôts calciques ont pu être objectivés au cours de chondrocalcinose (DE SEZE - HAMILTON). Ils apparaissent sous l'aspect de petits îlots colorés en noir par la méthode de VON KOSSA.

2°) - Lésions du cartilage : aux 5 examens anatomiques de la littérature, rapportés par BAUER, DE SEZE, HAMILTON, s'ajoutent ceux de notre observation n° 1 et il faut décrire les lésions des fibro-cartilages et celles des cartilages d'encroûtement.

a) Lésions des fibro-cartilages

- Dans la chondrocalcinose méniscale, les altérations sont de deux types : d'une part des dépôts calciques confluents ou isolés, disséminés dans toute l'épaisseur du ménisque, d'autre part, des lésions dégénératives importantes avec dissociation des faisceaux de fibre collagène et îlots de dégénérescence chondroïde.

- Dans notre observation n° 1, l'étude histologique

du ménisque et du disque vertébral, qui ne présentaient pas de chondrocalcinose, a montré là aussi des lésions dégénératives importantes du cartilage.

Fait notable, le ménisque est le siège d'un remaniement considérable de sa trame fibro-conjonctive. On note, en effet, de volumineuses cavités d'allure kystique, assez nombreuses, qui apparaissent comblées d'un matériel d'allure mucoïde (fig. 4).

On retrouve aussi au niveau du disque vertébral, des altérations dégénératives avec métachromasie, désintégration de la substance fondamentale et désorganisation du squelette fibrillaire.

Cependant, le processus dégénératif ne s'accompagnait, dans ces deux cas, ni d'imprégnation calcique ni surtout de dépôts ferriques (recherchés par la technique de Perls). Cette constatation peut laisser supposer que se produit, dans l'hémochromatose, une modification dégénérative de la substance fondamentale précédant les lésions articulaires.

b) Lésions du cartilage d'encroûtement et de l'os voisin.

- Dans la chondrocalcinose, DE SEZE (2 cas) et HAMILTON (1 cas) relèvent deux lésions associées. Il existe, d'une part, des dépôts cristallins répartis sur toute la surface articulaire, sous forme d'"amas arrondis ou poly-cycliques de coloration rose éosinophile, d'aspect inert des érosions articulaires. Ces

amas cernés par un fin liseré ayant les affinités tinctoriales du collagène, siègent dans la couche superficielle du cartilage, (micro-radiographie de HAMILTON). On retrouve d'autre part une dégénérescence fibrillaire avec disparition de la substance fondamentale à la superficie, desquamation en languettes, chondrocytes en groupements isogéniques présentant des aspects d'hypertrophie et vacuolisation, et parfois contenant des granulations brunes d'hémosidérine.

La présence de fer n'a jamais pu être objectivée par la technique de Perls en dehors des chondrocytes .

- Dans notre observation n° 1 (lésions sous-chondrale de la coxo-fémorale), le cartilage apparaît ulcéré ou atrophié. Dans les zones atrophiées, les rares groupements isogéniques, qui persistent, sont dystrophiques et désorganisés. Là encore, la substance fondamentale présente des lésions dégénératives avec métachromasie. Elle semble subir dans ses régions profondes une calcification au contact de l'os. Il n'y a pas d'autre imprégnation calcaire et la technique de Perls ne décèle pas de fer.

L'os spongieux sous-jacent est le siège d'une ostéoporose majeure avec hyperplasie marquée de la moëlle adipeuse.

C - Etude histochimique des lésions calcifiées et de la substance fondamentale du cartilage.

1°) - L'étude des lésions calcifiées après micro-incinération, soit par examen en lumière polarisée, soit par

leur spectre de diffraction des rayons X, a permis d'identifier leur nature cristalline.

DE SEZE et HAMILTON ont reconnu qu'elles étaient constituées de cristaux de pyro-phosphate de calcium dihydraté généralement dans leur forme tri-clinique, parfois dans leur forme mono-clinique. Seul BAUER a trouvé des cristaux d'hydroxyapatite.

2°) - La présence de fer, au sein des lésions calcifiées a été objectivée par DE SEZE après micro-incinération (dans 1 cas). L'hypothèse d'une liaison du fer à des substances protéiques est soulevée pour expliquer que celui-ci n'apparaît pas à la technique de Perls..

3°) - La substance fondamentale est modifiée dans la zone qui subit l'imprégnation calcique et De SEZE relève dans ce même cas :

- "une modification des muco-polysaccharides correspondant à une diminution de la teneur en acide chondroïtine sulfurique avec perte de la réaction P.A.S. +.

- Une modification des chondrocytes hypertrophiés, riches en protéines acides.

- Une disparition des protéines de la substance fondamentale.

- Aucune altération des fibres collagènes elles-mêmes, sauf au contact des dépôts calciques."

D - L'étude comparative des tumeurs cartilagineuses d'origine to-

siques indemnes d'arthropathie et de lésions de chondrocalcinose rencontrées dans diverses affections, apporte des éléments intéressants.

1°) - Les tissus articulaires peuvent présenter des lésions variables dans l'hémochromatose, en l'absence de toute symptomatologie radio-clinique.

Depuis longtemps, SHELDON (1935) et COLLINS (1951) ont noté des dépôts d'hémosidérine dans les synoviales identiques à ceux que nous avons décrits. SCHUMACHER (1964) comparant les examens histologiques de ses deux observations princeps à ceux de sujets-témoins hémochromatosiques, remarque que les lésions sont les mêmes pour la synoviale comme pour le cartilage. KRA (1965) fait des constatations analogues au cours d'hémochromatoses idiopathiques et secondaires.

Rappelons que dans notre observation n° 10, le sujet indemne d'arthropathie, présentait aussi des lésions histologiques de synovite chronique hémosidérinique.

Enfin, HAMILTON dosant le fer des tissus articulaires dans des hémochromatoses avec et sans arthropathie, trouve des taux tout à fait comparables (il est vrai, après saignées).

En revanche, chez deux de nos malades (obs. n° 9 et n° 12), l'autopsie n'a montré que des lésions banales d'ostéoporose et aucune lésion histologique de la synoviale ou du cartilage articulaire.

2°) - La chondrocalcinose articulaire, qu'elle soit

idiopathique ou secondaire, présente des lésions histologiques voisines de la chondrocalcinose de l'hémochromatose (BUIDENS, ZITMAN, MAC CARTHY). On retrouve, en effet, les mêmes lésions d'hyperplasie synoviale, de calcification, des calcifications faites de cristaux de pyro-phosphate de calcium.

E - Conclusion

Les arthropathies de l'hémochromatose comportent, dans la plupart des cas, des lésions de synovite chronique hyperplasique avec dépôts ferriques; mais cet aspect est aussi retrouvé en l'absence de manifestations articulaires. Les altérations du cartilage, qu'il s'agisse de formes avec lésions sous-chondrales ou avec chondrocalcinose, ont pour caractère commun les mêmes phénomènes dégénératifs de la substance fondamentale, la présence de pigments ferriques paraissant très inconstante et sans doute quantitativement négligeable.

P A T H O G E N I E

Nous essaierons d'analyser les principaux éléments, qui paraissent intervenir dans le déterminisme des lésions articulaires de l'hémochromatose (essentiellement chondrocalcinose et altération dégénérative de la substance fondamentale), en nous appuyant sur les examens histo-chimiques, l'analogie avec certaines maladies métaboliques à participation articulaire et les données génétiques récentes.

Nous étudierons d'abord le rôle des troubles métaboliques glucidique; phosphocalcique et des acides aminés aromatiques, puis l'importance de l'hémosidérose articulaire ; nous verrons ensuite quels arguments peuvent faire discuter un trouble métabolique héréditaire de la substance fondamentale.

A - Rôle éventuel des perturbations des métabolismes glucidique, phosphocalcique et des acides aminés aromatiques.

1°) - Le diabète qu'il soit patent ou potentiel, est habituel dans l'hémochromatose. Cette affection, à elle seule, est capable de déterminer des lésions de chondrocalcinose (20 observations de ce type, au moins, ont été rapportées).

Pourtant, il est remarquable de noter que certaines arthropathies de l'hémochromatose sont indernes de troubles glucidiques, en particulier les deux observations de JAFFRES et

KERBRATT (1965), une observation de DELBARRE (1964), une observation de SOLNICA (1965). Par ailleurs, MIROUZE explorant 120 observations de diabète sans hémochromatose ne découvre aucun cas de chondrocalcinose. Ces faits semblent donc éliminer, au moins partiellement, la responsabilité des troubles glucidiques dans la chondrocalcinose de l'hémochromatose.

2°) - Les troubles du métabolisme chondrocalcaïque, en particulier, l'hypercalcémie, peuvent se rencontrer dans l'hémochromatose, en rapport avec l'ostéoporose. L'hypercalcémie, si elle peut donner lieu à des dépôts calciques multiples dans l'organisme, (comme on en a décrit dans les cancers secondaires des os, l'hypervitaminose D, le syndrome de Burnett), donne alors des dépôts cristallins faits d'hydroxyapatite et non de pyrophosphate de calcium.

3°) - Les perturbations du métabolisme de la phenyl-alanine ont pu être évoquées dans cette maladie où l'on retrouve des dépôts de mélanine dans la couche basale de l'épiderme et par analogie avec l'ochronose où les lésions cartilagineuses sont en rapport avec une association de la substance fondamentale et du pigment ochronotique (acide homo-gentisique).

Cependant, la recherche de mélanine et de pigments mélanine-like dans les lésions articulaires s'est avérée régulièrement négative.

B - Rôle du fer

Il apparaîtrait comme important à la lumière de certaines

données histo-chimiques et expérimentales. Sa présence, dans tous les tissus articulaires, est habituelle, mais son rôle pathogène local semble très discutable.

1°) - La sidérose locale articulaire est fréquente au niveau de la synoviale où elle détermine l'aspect de "synovite chronique hyperplasique, hemosidérinique".

Dans le cartilage, en revanche, on note seulement des granulations d'hemosidérine dans les chondrocytes. DE SEZE, cependant, par des techniques spéciales, a identifié du fer au sein des calcifications.

Les données expérimentales permettent également de penser que les dépôts ferriques peuvent se produire dans tous les tissus osteo-articulaires.

- HIYEDA a pu montrer que la surcharge alimentaire en fer détermine chez le lapin des dépôts ferriques intra-cartilagineux.

- BUNTING et PAST, après injection unique et massive d'un complexe Fer-Dextran, ont pu suivre la fixation du fer par les fémurs de jeunes rats en croissance, successivement dans le cartilage hypertrophique de la plaque épiphysaire distale, puis dans les ostéoblastes métaphysaires, enfin dans la corticale diaphysaire.

2°) - La pathogénicité locale du fer est loin d'être démontrée.

a) En faveur de la toxicité locale, deux arguments sont

à retenir :

- L'affinité fer-calcium a déjà été signalée par SHELDON, qui remarquait la richesse en calcium des tissus intéressés par l'hémochromatose. DE SEZE, lui aussi, a constaté des altérations de la substance fondamentale au voisinage de calcifications cartilagineuses contenant du fer.

- Les expériences de SELYE sur la calciphylaxie vont dans ce sens. Cet auteur observe ainsi après induction expérimentale d'un hyper-parathyroïdisme ou d'une hypervitaminose D et durant une période critique, par administration d'un complexe Fer-Dextran, des calcifications des bourses séreuses des grandes articulations. De façon plus précise, il a aussi noté que la précipitation de sels calciques sur les granulations des mastocytes succède à la fixation de sels de fer, et fait remarquer la similitude de compositions chimiques de ces granulations avec la substance fondamentale (muco-poly-saccharides sulfatés).

Les expériences analogues de WILLIAMS (1967) ont aussi permis de vérifier la toxicité locale du fer mais seulement lorsqu'il est associé à un facteur nutritionnel ou toxique.

b) Le fer paraît donc doué d'une pathogénicité locale, mais dans des conditions, qui sont bien précises et ne correspondent pas aux données de la pathologie humaine.

En effet, les expériences de SELYE font intervenir des perturbations de la régulation phospho-calcique, qui sont absentes dans l'hémochromatose. De plus comme WILLIAMS, il n'obtient la

fixation tissulaire du fer non pas après introduction, dans l'organisme, de sidérophiline, mais après celle d'un complexe Fer-Dextran.

Enfin, les données histo-chimiques d'HAMILTON qui dose le fer articulaire dans deux lots d'hémochromatose, l'un avec arthropathie, l'autre indenne et trouve des taux comparables dans les deux cas, permettent de douter de la pathogénicité du moins exclusive du fer.

C - D'autres hypothèses doivent être soulevées pour expliquer les arthropathies. Elles sont suggérées par la comparaison des lésions radiologiques de l'hémochromatose avec celles de certaines autres maladies métaboliques héréditaires, et par des acquisitions génétiques, qui rendent possible la notion de "double hérédité".

1°) - L'analogie des arthropathies de l'hémochromatose (chondrocalcinose, lésions sous-chondrales) avec certaines arthropathies métaboliques, est frappante.

- La maladie de Wilson associe dans quelques cas les deux types de lésions radiologiques.

- Le diabète peut comporter une chondrocalcinose.

- La chondrocalcinose articulaire familiale se présente sous le même aspect radiologique et histo-chimique (à l'exclusion de dépôts ferriques) que celui de l'hémochromatose.

- L'hyperparathyroïdie associe dans quelques cas assez rares les deux types de lésions radiologiques et l'hyper-

calcémie paraissent insuffisante pour les expliquer, certains auteurs (RYCKWAERT) invoquent un trouble du métabolisme concomitant et de nature inconnue (prédisposition rhumatismale ?).

- Les dyspurinies, avec ou sans rhumatisme goutteux peuvent elles aussi s'accompagner de chondrocalcinose.

On remarque donc que la majorité de ces maladies ont un caractère héréditaire et ce fait est à rapprocher de la survenue d'arthropathies au cours des hémochromatoses familiales, à l'exclusion des formes secondaires.

2°) - La notion d'une transmission génique d'un "facteur rhumatismal" différent de celui qui détermine la maladie métabolique, peut être envisagée compte-tenu de deux arguments.

La possibilité d'une "double hérédité" au cours du rhumatisme goutteux banal a été évoquée par certains auteurs (DELBARNE). Il est, en effet, notoire que la dyspurinie, trouble métabolique héréditaire, peut être isolée et qu'elle ne s'accompagne de rhumatisme que chez certains sujets "prédisposés".

Cette hypothèse est rendue plausible dans l'hémochromatose depuis qu'est connue dans cette maladie la transmission héréditaire d'un trouble des métabolismes lipidique et glucidique.

En effet, LUTON et DE GENNES ont pu, dans un cas d'association d'hémochromatose et d'hyperlipémie, démontrer le caractère héréditaire des deux troubles métaboliques.

De plus, les travaux récents de SADDI et FEINGOLD permettent d'une part, d'affirmer que la conjonction du diabète et

de l'hémochromatose était due à la simple rencontre d'une "hérédité double" (la sidéro-sclérose pancréatique n'étant qu'un facteur aggravant), d'autre part, ils font évoquer à ces mêmes auteurs, dans le cadre de la théorie poly-factorielle, le rôle favorisant de la tare hémochromatosique dans l'extériorisation d'une tare diabétique.

Il n'est pas invraisemblable d'imaginer que certaines formes géniques d'hémochromatose puissent favoriser la pénétrance d'un gène rhumatismal.

3°) - Dans notre étude, nous nous sommes efforcés de vérifier s'il existait une différence significative entre les formes supposées homozygotes et les formes hétérozygotes, dans le déterminisme des arthropathies. Parmi nos 7 arthropathies, 5 étaient de type homozygote certain, 1 probable, 1 non précisée. Parmi nos sujets indemnes d'arthropathie, 8 étaient de type homozygote, 1 de type hétérozygote.

Ces données sont encore insuffisantes et ne permettent pas de conclure sur l'incidence du type génique. Un travail a été ébauché pour tenter de préciser dans les familles d'hémochromatosiques la fréquence de manifestations rhumatismales comparativement à une population-témoin.

D - Conclusion

Des constatations précédentes, il ressort que les principales perturbations métaboliques (glucidique et phospho-calcaïque)

doivent être mises hors de cause. La responsabilité du trouble métabolique du fer apparaît très contestable encore qu'un certain rôle pathogène puisse être reconnu.

L'hypothèse d'une anomalie métabolique de la substance fondamentale d'origine héréditaire est possible, et peut-être favorisée par un certain type génique de l'hémochromatose que préciseront les études en cours.

CONCLUSIONS

Notre travail est basé sur l'étude de 20 hémochromatoses affirmées et classées selon des critères définis. Leur exploration au plan rhumatologique a permis de relever, dans 7 cas, des manifestations osteo-articulaires. A cette occasion, par une revue des principales publications de la littérature, nous avons tenté de dégager les caractéristiques essentielles de ces arthropathies.

Les circonstances étiologiques permettent d'insister sur la fréquence de ces manifestations (environ 30 % des cas dans notre étude). L'âge d'apparition se situe après la quatrième décade de la vie. Le sexe masculin apporte la majorité des observations ; les rares hémochromatoses féminines étudiées comportent souvent, cependant, une symptomatologie articulaire. Il est à noter que, dans tous les cas, seules les hémochromatoses idiopathiques présentent de telles manifestations.

Les tableaux cliniques peuvent être schématisés selon 5 aspects : accès fluxionnaire aigu (mono ou poly-articulaire), rhumatisme inflammatoire, rhumatisme pseudo-arthrosique, algies articulaires isolées et enfin, forme latente de découverte radiologique. Mais il faut insister sur l'association possible et l'alternance fréquente de ces divers tableaux au cours de l'évolution.

Les aspects radiologiques comportent deux types principaux bien caractérisés : la chondrocalcinose articulaire et l'aspect de lésions de la plaque sous-chondrale. D'autres types lésionnels très rares et discutables ont été rapportés (remaniement osseux de la tête fémorale, ostéonécrose de la tête fémorale périostoses).

L'évolution de ces arthropathies est généralement peu invalidante, à l'exception de certaines localisations (hanches).

La thérapeutique déplétive est considérée par la majorité des auteurs comme inefficace ; cependant, un de nos cas comporte une amélioration spectaculaire avec ce seul traitement. Les anti-inflammatoires et antalgiques ne donnent que des résultats constants.

Au plan anatomo-pathologique, les lésions de synovite chronique hyperplasique hémossidérinique, sont quasi-constantes. Les lésions dégénératives de la substance fondamentale du cartilage semblent constituer l'altération commune des arthropathies. Dans la chondrocalcinose, elles s'accompagnent de dépôts de pyrophosphate de calcium. Elles sont retrouvées dans les formes avec aspect radiologique de lésions sous-chondrales associées à l'ostéoporose (1 de nos cas) et dans certains cartilages radiologiquement indemnes (1 de nos cas). La présence de dépôts ferriques, habituelle dans la synoviale, est moins évidente dans le cartilage, excepté quelques grains d'hémossidérine dans les chondrocytes.

La pathogénie des lésions articulaires fait soulever diverses hypothèses. Si les troubles des métabolismes glucidique et phospho-calcique ne paraissent pas en cause, le rôle du fer apparaît lui aussi discutable. L'analogie des lésions avec celles rencontrées dans certaines maladies métaboliques héréditaires fait évoquer un processus pathogénique voisin. La notion d'une "double hérédité", impliquant une tare rhumatismale associée mais différente de la tare métabolique, apparaît comme possible.

Le Président de la Thèse :

P. CORTET

Vu et permis d'imprimer :

Dijon, le 2 Juin 1969.

Le Doyen : F. CABANNE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AMOR B.
Chondrocalcinose articulaire et syndrome de pseudo-goutte.
Progrès en Rhumatologie. Ed. Flammarion, 1968, pp. 524-525.
- 2 - AZERAD E.
Les ostéoses diabétiques.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1953, 69, pp 302-307.
- 3 - BAUER G.C.H., JEFFRIES G.H.
Articular chondrocalcinosis in a case of hemochromatosis.
Acta Medica Scandinavia 1966, Supplément 445, 179, pp 434-439.
- 4 - BASSET F., COSTE F., GUIRAUDON C. et DELBARRE F.
La ponction-biopsie de la synoviale du genou.
Presse Med., 1964, 72, 1881.
- 5 - BLOCH-MICHEL H., CAUCHOIX J., CAMBIER J.
Arthropathies nerveuses du diabète.
Presse Med., 1959, n° 20, pp. 842.
- 6 - BLOCH-MICHEL H., CAUCHOIX J., CAMBIER J.
Arthropathies nerveuses du diabète.
Presse Med., 1959, n° 21, p. 809.
- 7 - BOLLET A., HANDY J.R.
Metabolism of cartilage polysaccharides in the pathogenesis of osteoarthritis.
Arthritis and Rheumatism, 1962, 5, pp. 635.
- 8 - BONTOUX J.
Les arthropathies nerveuses.
Cahiers du Collège de Médecine, 1968, 9, n° 1, pp 17-26.
- 9 - BOUDIN G., PEPIN B., HUBAULT A.
Arthropathies de la maladie de Wilson
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1963, 114, pp. 617-622.
- 10 - BYWATERS E.G.C., DIXON A.S., SCOTT J.T.
Joint lesions in hyperparathyroidism.
Ann. Rhum. Dis., 1963, 22, pp. 171-187.

- 11 - CABANEL G., VOOG R., PHELIP X., FICHET M.C.
Calcifications méniscales et hémochromatose.
Grenoble Médico-Chirurgical, 1967, p. 291-293.
- 12 - CASTLEMAN
Case records of the Massachusetts General Hospital.
New England Journ. of Medicine, 1966, 263, p. 88-94.
- 13 - CAZAL P., PAGES A.
Etude anatomo-pathologique des sidéroses diffuses.
34^e e Congrès de Médecine, LICH, Masson Edit., Tome n° 1,
pp. 35-49.
- 14 - CHLARBONNEL A., VERCELLETO P., LENOUCOUX P., BESANCON G.,
FEVE J.R.
Les arthropathies de la maladie de Wilson.
Journ. de Méd. de Nantes, 1965, 5, n° 3, pp. 121-128.
- 15 - CHATELAIN P.
Considérations anatomo-cliniques biologiques et génétiques.
Thèse. LYON 1964. N° 55.
- 16 - COLLINS D.H.
Haemosiderosis and haemochromatosis of synovial tissues.
Journal Bone Joint Surgery, 1951, 33 B, 3, pp. 436-441.
- 17 - XXXIVème Congrès Français de Médecine, Lyon, 1963.
Les Hémochromatoses. Masson Edit.
- 18 - CCSTE F., DELBARRE F.
Physiopathologie de la goutte.
Rapport au 34ème Congrès français de Médecine, 1 vol.,
Ed. Masson 1963.
- 19 - DEBRE R., DREYFUS J.C., FREZAL L., LABIE D.
Genetics of hemochromatosis.
Ann. Hum. Genet., 1958, 23, pp. 16-30.
- 20 - DELBARRE F.
L'ostéoporose des hémochromatoses.
Sem. des Hop. de Paris, 1960, 36, pp. 3279-3284.
- 21 - DELBARRE F.
Les manifestations osteo-articulaires de l'hémochromatose.
Presse Med., 1964, 72, pp. 2973-2978.
- 22 - DELBARRE F., BONTOUX D.
Signes et complications osteo-articulaires de l'hémochromatose.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1966, 10, pp. 881-892.

- 23 - DESHAYES P., SIMONIN J.L., COGNY J.C.
Manifestations osteo-articulaires atypiques chez des
hémochromatosiques.
Rev. Ligue française contre le Rhumatisme, 15.1.1969.
- 24 - DIEUDONNE J.M., VEILLEUX R., SELYE H.
La calciphylaxie.
Presse Med., 1962, 70, pp 1068-1070.
- 25 - DILLINGHAM C.H.
Familial occurence of haemochromatosis :
New England Journ. of Med., 1960, 262, pp. 1128-1130.
- 26 - DOREMANN H.
Les manifestations articulaires de l'hémochromatose.
Thèse, Paris, 1968, 109 p. dactyl.
- 27 - DOREMANN H., SOLNICA J., DI MENZA CL., DE SEZE S.
Les arthropathies des hémochromatoses.
Sem. des Hop. de Paris, 1969, n° 8, pp. 516-523.
- 28 - DREYFUS J.C., SCHAPIRA G.
Métabolisme du fer dans l'hémochromatose.
34ème Congrès de Médecine, LYON, Tome n° 1, pp. 11-34
- 29 - DU LAC Y., DELOUX G., DEUIL R.
Arthropathies et chondrocalcinoses au cours des hémochro-
matoses.
Rev. Rhum., 1967, 34, pp. 758-769.
- 30 - ESCHOUQUES J.R. (d').
L'ostéoporose des hémochromatoses.
Sem. Hop. de Paris, 30 nov. 1966, pp. 27-29.
- 31 - FINCH et FINCH
Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease ?
Medicine, 1955, 34, pp. 381-430.
- 32 - FRANCON F.
Contribution à l'étude des arthropathies de l'hémochromatose.
Presse Med., 1968, 76, pp. 1809-1812.
- 33 - FRANCON F., DIAZ R.
Un cas de coxopathie dans l'hémochromatose.
Rev. Fed. Suisse romande, 1968, 88, pp. 703-714.
- 34 - FREEMAN D.J.
Observation on calcifying cartilage matrix.
Arch. path., 1956, 61, pp. 219-225.

- 35 - GAFFIN J.
La chondrocalcinose articulaire diffuse.
Thèse, Lyon, 1960.
- 36 - GOLLEMI St.
Les syndromes osseux (calcinose osseuse).
Cahiers de Colloques de la S.F.R.P., 1964, 7, n° 3, pp. 210-222.
- 37 - HAMILTON R., VILAINO W., BROWN R. A., SMITH R. L.
The arthropathy in hyperparathyroidism.
Quart. J. Med., 1966, 145, pp. 471-481.
- 38 - HIRATA M.
The case of hyperparathyroidism.
Japan Journ. of Medical Science and Surgery, 1960, 30, pp. 91-96.
- 39 - HUBERT A., ANTONINI J.
Les calcifications osseuses articulaires et extra-articulaires du diabète.
Actualités Rhumatologiques, 1964, pp. 116-240.
- 40 - JAYNES, HERBERT G.
Calcinose articulaire diffuse chez deux frères atteints d'hémochromatose.
Revue du Rhum., 1965, 7, pp. 431-437.
- 41 - JAYNES R., LLOYD G.
Bilateral aseptic osteonecrosis of the hip in a patient with haemochromatosis.
Rev. du Rhum., 1966, 33, pp. 169-172.
- 42 - KIL S.J., COLLINGWOOD J.W.
Arthritis with synovial iron deposition in a patient with haemochromatosis.
New Engl. Journ. of Med., 1965, 272, pp. 1266-1270.
- 43 - KILPATRICK J.L., COLLINGWOOD J.W.
Ann. Intern. Med., 1966, 64, n° 3.
- 44 - KURC Z.
Ochronose et chondrocalcinose articulaire.
Propos et observations, Act. Rhumatol., 1966, 2, pp. 313-320.
- 45 - LAMOTTE P., HENRIQUETTE J., TROPEA G.
Chondrocalcinose articulaire familiale.
Rev. du Rhum., 1964, 31, pp. 656-660.

- 46 - LUTON J.P., DE GENNES J.L., RAUBERT P.
Association d'hémochromatose et d'hyperlipémie. Démonstration de la transmission génétique des deux troubles.
Bull. et Men. Soc. Med. Hop. Paris, 1966, 117, n° 12, pp. 1197-1210.
- 47 - MAC CARTY D.J., GATTER R.A., BRILL J.M., HOGAN J.M.
Cristal deposition diseases.
Journ. of the Americ. Med. Association, 1965, 193, pp. 129-132.
- 48 - MAC CARTY D.J., HOGAN J.M., GATTER R.A., GROSSMAN M.
Studies on pathological calcifications in human cartilage
Journ. Bone and Joint Surgery, 1966, 48 A, pp. 309-325.
- 49 - MIROUZE J.
Le devenir des hémochromatoses traitées par saignées répétées.
Sem. des Hop. de Paris, 1964, pp. 2299-2310.
- 50 - MIROUZE J., SCHMOUKER Y.
Physionomie actuelle du diabète sucré au cours de l'hémochromatose idiopathique.
Presse Med., 1967, 75, pp. 2245-2250.
- 51 - MORLAT Cl.
Les manifestations ostéo-articulaires au cours des hémochromatoses.
Thèse, Lyon, 1967, n° 229.
- 52 - NICOLINO J., LUCCIANI J.P.
A propos des ostéo-arthropathies des hémochromatoses idiopathiques.
Diabète (Le Raincy), 1967, 15, 3, pp. 196-200.
- 53 - PAOLAGGI J.B., AUQUIER L., DELBARRE F.
Apport de l'examen du liquide synovial en Rhumatologie.
Presse Med., 1968, 76, n° 18, pp. 867-869.
- 54 - PAST W.L.
The histologic demonstration of iron in osseous tissue.
Americ. Journ. of Pathology, 1961, 39, pp. 443-453.
- 55 - RAVVAULT PP., VIGNON G., LEJEUNE E., MAITREPIERRE J., GAUTHIER J.
La chondrocalcinose articulaire diffuse. A propos de 6 cas personnels.
Journ. de Médecine de Lyon, 1961, 39, pp. 65-98.

- 56 - RIFLE G., GAUTIER M., MICHIELS R., VIELHIEUX G.L., COCHET P.
Les ostéo-arthropathies au cours de l'hémochromatose. A
propos d'une observation anatomo-clinique.
Société Sciences Méd. de la Côte d'Or, 3 Octobre 1967.
La Revue Méd. de Dijon, 1969, 4, n° 5, pp 349-350.
- 57 - PIERRE J., BERNARD M., PLOCH-LECHEL M.
L'histologie synoviale en pathologie articulaire.
Presse Méd., 1967, n° 54, pp. 2770-2784.
- 58 - ROSSIN G.P.
Arthritis associated with hereditary disorder.
Bull. Rheum. Dis., 1966, 16, pp. 402-403.
- 59 - KUCHENHART A., SCHMIDT J., LAMM C., DE SEZE S.
Manifestations articulaires de l'hyperparathyroïdisme.
Presse Méd., 1966, pp. 2770-2784.
- 60 - SALBI R., FRINGOLD J.
Hémochromatose idiopathique. Le diabète associé, artérite.
Rev. française d'ét. cliniques et biologiques, 1969, 14,
n° 3, pp 252-259.
- 61 - SALBI R., FRINGOLD J.
Hémochromatose et diabète idiopathiques.
Rev. française d'ét. cliniques et biologiques, 1969, 14,
n° 3, pp. 252-259.
- 62 - SANY J.
Chondrocalcinose articulaire diffuse.
Thèse, Montpellier, 1965.
- 63 - SCHUMACHER H.P.
Hemochromatosis and arthritis.
Arthr. and Rheum., 1964, 7, pp. 41-50.
- 64 - SERRA H., SIMON L., SANY J.
Chondrocalcinose articulaire diffuse : les circonstances
étiologiques d'après 30 cas personnellement observés.
Rev. du Prat., 1966, 16, pp. 2483-2489.
- 65 - SERRA H., LEROUX J., PAGES A., SIMON L., JAFFIERO.,
LEROY J.
Chondrocalcinose de l'hémochromatose.
Documents nouveaux. Le diabète, 1966, 14, pp. 33-37.
- 66 - SERRA H. (de), FRECHET L., BESSON J., LAZARAUD A.,
LITZOVIC L.
Etude anatomo-clinique d'un cas de chondrocalcinose
articulaire diffuse.
Sem. Hop. Paris, 1963, 39, pp. 1515.

- 67 - SEZE S. (de), HUBAULT A., WELFERTING J., KAHN M.F., SOLINICA J.
Les arthromyosites des hémochromatoses.
Revue du Rhum; 1964, 31, pp. 479-489.
- 68 - SEZE S. (de), RYCKENWART A., HUBAULT A., KAHN M.F.,
MITROVIC D., SOLINICA J.
Les chondrocalcinoses articulaires.
Sem. Hop. Paris, 1966, 42, pp. 2461-2471.
- 69 - SEZE S. (de), HUBAULT A., WELFERTING J., KAHN M.F.,
JAMFREY R., MITROVIC D., SOLINICA J.
Les arthromyosites des hémochromatoses.
Sem. Hop. Paris, 1966, 42, pp. 2472-2482.
- 70 - SEZE S. (de), HUBAULT A., KAHN M.F., JAMFREY R., SOLINICA J.,
MITROVIC D.
Les arthromyosites des hémochromatoses. A propos de 19 obser-
vations personnelles.
Bull. et Mem. de la Soc. Med. Hop. Paris, 1966, 10,
pp. 875-880.
- 71 - SEIDEN J.H.
Haemochromatosis
London-Oxford (univers. press.), 1935.
- 72 - SCHUCHERRODT H.
Deux cas d'hémochromatose.
Rev. Rhum. et des Malad. ostéo-articul., 1958, n° 9-10,
pp. 675-676.
- 73 - SOLINICA J.
Les chondrocalcinoses articulaires. Le syndrome de pseudo-
goutte.
Thèse, Paris, 1965.
- 74 - SOLINICA J.
Goutte et pseudo-goutte.
Presse Med., 1968, 76, n° 49, pp. 2323-2324.
- 75 - JAMFREY R., JAILLARD J., DUCATILLON P.
A propos d'un cas d'hémochromatose avec manifestations
articulaires.
Lille Med., 1966, 11, pp. 892-895.
- 76 - ZITHAN D., SIT'AJ S.
Chondrocalcinosis articularis.
Annals of the Rheumatic Diseases, 1963, n° 22, pp. 142-170.

TABLE DES MATIERES

I - Introduction	p. 1
II - Historique	p. 3
III - Matériel et Méthodes d'étude	p. 6
IV - Observations personnelles	p. 12
V - Données étiologiques	p. 47
VI - Essai de synthèse radio-clinique.....	p. 52
VII - Valeur des examens biologiques et intérêt de la biopsie articulaire	p. 71
VIII - Problèmes du diagnostic	p. 74
IX - Problèmes du traitement	p. 79
X - Etude anatomo-pathologique	p. 83
XI - Pathogénie	p. 91
XII - Conclusions	p. 99
XIII - Bibliographie	p. 102

TABIEAUX

1) Principales caractéristiques de nos 20 obser- vations.....	p. 9
2) Nos 7 observations d'arthropathie	p. 46
3) Principales localisations de la chondrocalci- nose	p. 68
4) Principales localisations des lésions sous- chondrales	p. 69
5) Corrélations radio-cliniques	p. 70

.../...

FIGURES

N° 1 - Lésions sous-chondrales des coxo-fémorales ...	p. 23 bis
N° 2 - Chondrocalcinoze des poignets	p. 23 ter
N° 3 - Chondrocalcinoze des métacarpo-phalangiennes..	p. 23 ter
N° 3 bis - Aspect macroscopique de lésions sous- chondrales d'une tête fémorale.....	p. 90 bis
N° 4 - Coupe histologique de synoviale	p. 90 ter
N° 5 - Coupe histologique de ménisque	p. 90 ter
N° 6 - Chondrocalcinoze des métacarpo-phalangiennes..	p. 31 bis
N° 7 - Chondrocalcinoze du poignet	p. 31 bis
N° 8 - Périostose du col fémoral	p. 43 bis
N° 9 - Remaniement de la tête fémorale	p. 43 bis
N° 10 - Chondrocalcinoze discale	p. 45 bis
N° 11 - Chondrocalcinoze discale	p. 45 bis

N.B. - Les figures sont reproduites dans un nombre limité d'exemplaires.

